

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re Application of
KLINGLER, et al.

Examiner: Not Yet Assigned

Group Art Unit.: Not Yet Assigned

Application No.: Not Yet Assigned

Filed: November 3, 2003

Title: **NOVEL PYRIMIDINE-4,6-
DICARBOXYLIC ACID DIAMIDES
FOR SELECTIVELY INHIBITING
COLLAGNASES**

CERTIFICATE OF MAILING (37 CFR 1.8a)

I hereby certify that this paper (along with any referred to as being attached or enclosed) is being deposited with the United States Postal Service on the date shown below with sufficient postage as Express mail in an envelope addressed to the: Commissioner for Patents, P. O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450.

Date of Deposit November 3, 2003

RENEE MCGINNIS
(Type or print name of person mailing paper)

EL 964823004 US
Express Mail No.

Ree McGinnis
(Signature of person mailing paper)

Mail Stop Patent Application
Commissioner for Patents
P. O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450


Stop
Patent
Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

**SUBMISSION AND REQUEST FOR ENTRY
OF PRIORITY PAPERS 37 C.F.R. § 1.55(a)**

Applicants submit herewith certified copies of German application, 102 51 019.9, filed on November 2, 2002, and German application, 102 54 092.6, filed on November 20, 2002 for which priority is claimed in the above-identified application.

This submission and request for entry is being made to satisfy the requirements under 35 U.S.C. § 119. Please note that no fees are associated with the entry of the priority documents since they are being timely submitted prior to the date the issue fee is due.

Respectfully submitted,


Julie-Anne Knight, Reg. No. 48,867
Attorney/Agent for Applicant

Aventis Pharmaceuticals Inc.
Patent Department
Route #202-206 / P.O. Box 6800
Bridgewater, New Jersey 08807-0800
Telephone (908) 231-3679
Telefax (908) 231-2626

Aventis Docket No. DEAV2002/0070 US NP

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen:

102 51 019.9

Anmeldetag:

02. November 2002

Anmelder/Inhaber:

Aventis Pharma Deutschland GmbH,
Frankfurt am Main/DE

Bezeichnung:

Neue Pyrimidin-4,6-dicarbonsäurediamide zur
selektiven Inhibierung von Kollagenasen

IPC:

C 07 D, A 61 K

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 8. April 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Ebert

Neue Pyrimidin-4,6-dicarbon-säurediamide zur selektiven Inhibierung von Kollagenasen

- 5 Die Erfindung betrifft neue Pyrimidin-4,6-dicarbon-säurediamide und deren Verwendung zur selektiven Inhibition der Kollagenase (MMP 13). Die Pyrimidin-4,6-dicarbon-säurediamide können daher zur Behandlung degenerativer Gelenkerkrankungen eingesetzt werden.

10 Es ist bekannt, dass Pyrimidin-4,6-dicarbon-säurediamide und 2,4-substituierte Pyridin-N-oxide die Enzyme Prolin- und Lysinhydroxylase inhibieren und damit eine Hemmung der Kollagenbiosynthese durch Beeinflussung der kollagenspezifischen Hydroxylierungsreaktion bewirken (EP 0418797; EP 0463592). Durch diese Hemmung der Kollagenbiosynthese wird ein nicht funktionsfähiges, unter-hydroxyliertes Kollagenmolekül gebildet, das von den Zellen nur in geringer Menge in den extrazellulären Raum abgegeben werden kann. Das unterhydroxylierte

15 Kollagen kann außerdem nicht in die Kollagenmatrix eingebaut werden und wird sehr leicht proteolytisch abgebaut. Als Folge dieser Effekte verringert sich insgesamt die Menge des extrazellulär abgelagerten Kollagens. Aus den Patentanmeldungen WO 02/064571 und WO 02/064080 ist bekannt, dass bestimmte Pyridin-2,4-dicarbon-säurediamiden und Pyrimidin-4,6-dicarbon-säurediamiden allosterische Inhibitoren von MMP 13 sein können.

20 In Erkrankungen wie Osteoarthritis und Rheuma findet eine Zerstörung des Gelenkes statt, besonders bedingt durch den proteolytischen Abbau von Kollagen durch Kollagenasen. Kollagenasen gehören zur Superfamilie der Metalloproteinasen (MP) bzw. Matrix-Metallproteinasen (MMP). MMP's spalten Kollagen, Laminin, Proteoglykane, Elastin oder Gelatin unter physiologischen Bedingungen und spielen daher eine wichtige Rolle im Knochen und Bindegewebe. Eine Vielzahl von verschiedenen Inhibitoren der MMP's, bzw. der Kollagenasen sind bekannt (EP 0 606 046; WO94/28889). Nachteile der bekannten Inhibitoren der MMP's sind häufig die mangelnde Spezifität der Hemmung für nur eine Klasse der MMP's. Daher hemmen

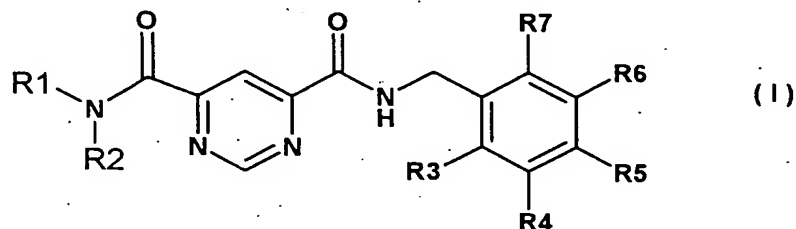
25 die meisten MMP-Inhibitoren mehrere MMP's gleichzeitig, weil die katalytische Domäne der MMP's eine ähnliche Struktur aufweist. Demzufolge wirken die Inhibitoren in unerwünschter Weise auf viele Enzyme, auch solche mit vitaler Funktion ein (Massova I., et al., The FASEB Journal (1998) 12, 1075-1095).

30

35 In dem Bestreben, wirksame Verbindungen zur Behandlung von Bindegewebserkrankungen zu finden, wurde nun gefunden, dass die erfindungsgemäß eingesetzten Verbindungen starke

Inhibitoren der Matrix-Metalloproteinase 13 sind, während die erfindungsgemäß eingesetzten Verbindungen im wesentlichen unwirksam sind bei den MMP's 3 und 8.

Gegenstand der Erfindung sind daher Verbindungen der Formel I



- 5 und/oder alle stereoisomeren Formen der Verbindung der Formel I und/oder Gemische dieser Formen in jedem Verhältnis, und/oder ein physiologisch verträgliches Salz der Verbindung der Formel I, wobei

R1 für Wasserstoffatom oder -(C₁-C₆)-Alkyl steht,

10 R2 für -(C₁-C₆)-Alkyl steht, wobei Alkyl ein-, zwei- oder dreifach substituiert ist durch

1. -(C₁-C₆)-Alkyl-O-(C₆-C₁₄)-Aryl,
2. -(C₀-C₆)-Alkyl-N(R₈)-C(O)-O-(C₁-C₆)-Alkyl, worin R₈
 - i) Wasserstoffatom oder
 - ii) -(C₁-C₆)-Alkyl bedeutet,

15 3. -C(O)-N(R₉)-(R₁₀), worin R₉ und R₁₀ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander

- i) Wasserstoffatom oder
- ii) -(C₁-C₆)-Alkyl bedeuten oder

R₉ und R₁₀ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Ring bilden, wobei für ein oder zwei weitere Kohlenstoffatome auch ein Heteroatom aus der Reihe Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff stehen kann und im Falle von Stickstoff, die Stickstoffatome unabhängig voneinander unsubstituiert oder durch (C₁-C₆)-Alkyl substituiert sein können,

25 4. -(C₆-C₁₄)-Aryl, worin Aryl ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch

- 4.1) -CH₂-C(O)-O-R₈, worin R₈ die oben genannte Bedeutung hat,
- 4.2) -(C₀-C₆)-Alkyl-C(O)-N(R₉)-(R₁₀), worin R₉ und R₁₀ die oben-
genannte Bedeutung haben,
- 30 4.3) -(C₀-C₆)-Alkyl-C(O)-NH-CN,

- 4.4) $-O-(C_0-C_6)\text{-Alkyl-C(O)-N(R9)-(R10)}$, worin R9 und R10 die oben genannte Bedeutung haben,
- 4.5) $-S(O)_y-(C_1-C_6)\text{-Alkyl-C(O)-O-R8}$, worin R8 die oben genannte Bedeutung hat und y für 1 oder 2 steht,
- 4.6) $-S(O)_z-(C_1-C_6)\text{-Alkyl-C(O)-N(R9)-(R10)}$, worin R9 und R10 die oben genannte Bedeutung haben und z Null, 1 oder 2 ist,
- 4.7) $-(C_0-C_6)\text{-Alkyl-C(O)-N(R8)-(C_0-C_6)\text{-Alkyl-N(R9)-(R10)}$, worin R8, R9 und R10 die oben genannte Bedeutung haben,
- 4.8) $-C(O)\text{-N(R8)-(C_0-C_6)\text{-Alkyl-Het}}$, wobei R8 die oben genannte Bedeutung hat und Het für ein gesättigtes oder ungesättigtes monocyclisches oder bicyclisches, 3- bis 10-gliedriges heterocyclisches Ringsystem steht, das 1, 2 oder 3 identische oder verschiedene Ringheteroatome aus der Reihe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthält und unsubstituiert oder ein- zwei- oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch
- Halogen,
 - Cyano,
 - Nitro,
 - Hydroxy,
 - Amino,
 - $-C(O)\text{-O-(C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl}$,
 - $-C(O)\text{-OH}$,
 - $-(C_1-C_6)\text{-Alkyl}$, wobei Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach substituiert ist durch Halogen,
 - $-O-(C_1-C_6)\text{-Alkyl}$, wobei Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach substituiert ist durch Halogen,
- 4.9) $-C(O)\text{-N(R8)-(C}_0\text{-C}_6\text{)-Alkyl-(C}_6\text{-C}_{14}\text{)-Aryl}$, wobei Aryl unsubstituiert oder ein- zwei- oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch die obengenannten Reste a) bis i),
- 4.10) $-\text{CH}_2\text{-N(R9)-(R10)}$, worin R9 und R10 die oben genannte Bedeutung haben,
- 4.11) $-(\text{CH}_2)_y\text{-N(R8)-C(O)-(C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl}$, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- zwei- oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch die obengenannten Reste a) bis i) und y für 1 oder 2 steht,

- 4.12) $-(CH_2)_x-N(R_8)-C(O)-(C_0-C_6)-Alkyl-(C_6-C_{14})-Aryl$, worin Aryl unsubstituiert oder ein- zwei- oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch die obengenannten Reste a) bis i) und x für 0, 1, 2, 3 oder 4 steht,
- 4.13) $-(CH_2)_x-N(R_8)-C(O)-(C_0-C_6)-Alkyl-Het$, worin Het unsubstituiert oder ein- zwei- oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch die obengenannten Reste a) bis i), und x für 0, 1, 2, 3 oder 4 steht,
- 4.14) $-(CH_2)_x-N(R_8)-C(O)-O-(C_1-C_6)-Alkyl$, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- zwei- oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch die obengenannten Reste a) bis i), und x für 0, 1, 2, 3 oder 4 steht,
- 4.15) $-(CH_2)_x-N(R_8)-C(O)-O-(C_0-C_6)-Alkyl-(C_6-C_{14})-Aryl$, worin Aryl unsubstituiert oder ein- zwei- oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch die obengenannten Reste a) bis i), und x für 0, 1, 2, 3 oder 4 steht,
- 4.16) $-(CH_2)_x-N(R_8)-C(O)-O-(C_0-C_6)-Alkyl-Het$, worin Het unsubstituiert oder ein- zwei- oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch die obengenannten Reste a) bis i), und x für 0, 1, 2, 3 oder 4 steht,
- 4.17) $-(CH_2)_x-N(R_8)-C(O)-N(R_{11})-R_{12}$, worin R_8 und x die oben genannte Bedeutung haben und R_{11} und R_{12} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander
- 4.17.1) Wasserstoffatom,
- 4.17.2) $-(C_1-C_6)-Alkyl$,
- 4.17.3) $-(C_0-C_6)-Alkyl-(C_6-C_{14})-Aryl$, worin Aryl unsubstituiert oder ein- zwei- oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch die obengenannten Reste a) bis i),
- 4.17.4) $-(C_0-C_6)-Alkyl-Het$, worin Het unsubstituiert oder ein- zwei- oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch die obengenannten Reste a) bis i),
- 4.17.5) $-C(O)-(C_1-C_6)-Alkyl$,
- 4.17.6) $-C(O)-(C_0-C_6)-Alkyl-(C_6-C_{14})-Aryl$,
- 4.17.7) $-C(O)-(C_0-C_6)-Alkyl-Het$,

4.17.8) $-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-Alkyl}$,

4.17.9) $-\text{SO}_2-(\text{C}_0-\text{C}_6)\text{-Alkyl-(C}_6\text{-C}_{14})\text{-Aryl}$,

4.17.10) $-\text{SO}_2-(\text{C}_0-\text{C}_6)\text{-Alkyl-Het}$, bedeuten

4.18) $-(\text{CH}_2)_x\text{-N(R}_8)\text{-S(O)}_2\text{-(C}_0\text{-C}_6)\text{-Alkyl-(C}_6\text{-C}_{14})\text{-Aryl}$, worin Aryl unsubstituiert oder ein- zwei- oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch die obengenannten Reste a) bis i) und x und R₈ die oben genannte Bedeutung haben,

4.19) $-(\text{CH}_2)_x\text{-N(R}_8)\text{-S(O)}_2\text{-(C}_0\text{-C}_6)\text{-Alkyl-Het}$, worin Het unsubstituiert oder ein- zwei- oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch die obengenannten Reste a) bis i) und x und R₈ die oben genannte Bedeutung haben,

4.20) $-(\text{CH}_2)_x\text{-N(R}_8)\text{-S(O)}_2\text{-N(R}_8)\text{-(C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- zwei- oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch die obengenannten Reste a) bis i) und x und R₈ unabhängig voneinander die oben genannte Bedeutung haben,

4.21) $-(\text{CH}_2)_x\text{-N(R}_8)\text{-S(O)}_2\text{-N(R}_8)\text{-(C}_0\text{-C}_6)\text{-Alkyl-(C}_6\text{-C}_{14})\text{-Aryl}$, worin Aryl unsubstituiert oder ein- zwei- oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch die obengenannten Reste a) bis i) und x und R₈ unabhängig voneinander die oben genannte Bedeutung haben,

4.22) $-(\text{CH}_2)_x\text{-N(R}_8)\text{-S(O)}_2\text{-N(R}_8)\text{-(C}_0\text{-C}_6)\text{-Alkyl-Het}$, worin Het unsubstituiert oder ein- zwei- oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch die obengenannten Reste a) bis i) und x und R₈ unabhängig voneinander die oben genannte Bedeutung haben,

4.23) $-(\text{CH}_2)_x\text{-N(R}_8)\text{-C(O)-N(R}_8)\text{-SO}_2\text{-R}_{13}$, wobei x und R₈ unabhängig voneinander die oben genannte Bedeutung haben und R₁₃ für $-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$ oder $-(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-Alkyl-(C}_6\text{-C}_{14})\text{-Aryl}$ steht,

4.24) $-\text{S(O)}_2\text{-N(R}_8)\text{-(C}_0\text{-C}_6)\text{-Alkyl-(C}_6\text{-C}_{14})\text{-Aryl}$, worin Aryl unsubstituiert oder ein- zwei- oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch die obengenannten Reste a) bis i) und R₈ die oben genannte Bedeutung hat,

- 4.25) $S(O)_2-N(R_8)-(C_0-C_6)-Alkyl-Het$, worin Het unsubstituiert oder ein-
zwei- oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch
die obengenannten Reste a) bis i) und R_8 die oben genannte
Bedeutung hat,
- 4.26) $-S(O)_2-N(R_8)-(C_1-C_6)-Alkyl$, worin Alkyl unsubstituiert oder ein-
zwei- oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch
die obengenannten Reste a) bis i) und R_8 die oben genannte
Bedeutung hat,
- 4.27) $-S(O)_2-(C_0-C_6)-Alkyl-(C_6-C_{14})-Aryl$, worin Aryl unsubstituiert oder
ein- zwei- oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist
durch die obengenannten Reste a) bis i),
- 4.28) $-S(O)_2-(C_0-C_6)-Alkyl-Het$, worin Het unsubstituiert oder ein- zwei-
oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch die
obengenannten Reste a) bis i),
- 4.29) $-O-Het$, worin Het unsubstituiert oder ein- zwei- oder dreifach
unabhängig voneinander substituiert ist durch die
obengenannten Reste a) bis i), oder
- 4.30) $-Het$, worin Het unsubstituiert oder ein- zwei- oder dreifach
unabhängig voneinander substituiert ist durch die
obengenannten Reste a) bis i),
5. $-C(O)-N(R_8)-(C_0-C_6)-Alkyl-(C_6-C_{14})-Aryl$, worin Aryl unsubstituiert oder ein-, zwei-
oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch die
obengenannten Reste 4.1) bis 4.30) oder 4.8) a) bis 4.8) i) und R_8 die oben
genannte Bedeutung hat, oder
6. $-C(O)-N(R_8)-(C_0-C_6)-Alkyl-Het$, worin Het die oben genannte Bedeutung hat und
unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander
substituiert ist durch die obengenannten Reste 4.1) bis 4.30) oder 4.8) a) bis 4.8)
i) und R_8 die oben genannte Bedeutung hat, oder
7. $-NH-(C_6-C_{14})-Aryl$, worin Aryl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach
unabhängig voneinander substituiert ist durch die obengenannten Reste 4.1) bis
4.30) oder 4.8) a) bis 4.8) i), oder
8. $-NH-Het$, worin Het die oben genannte Bedeutung hat und unsubstituiert oder
ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch die
obengenannten Reste 4.1) bis 4.30) oder 4.8) a) bis 4.8) i),

R3, R4, R5, R6 und R7 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1. Wasserstoffatom,
2. Halogen,
3. $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Halogen substituiert ist,
4. $-O-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Halogen substituiert ist, oder
5. $-S-(C_1-C_6)$ -Alkyl oder

- 10 R4 und R5 oder R5 und R6 zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie jeweils gebunden sind unabhängig voneinander einen 5- oder 6-gliedrigen Ring bilden, der aromatisch oder gesättigt ist und Null, ein oder zwei Heteroatome aus der Reihe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthält, wobei der Ring unsubstituiert oder an einem oder an mehreren Kohlenstoffatomen ein- oder zweifach durch Halogen substituiert ist und die anderen
- 15 Reste R3, R6, und R7 oder R3, R4 und R7 die oben genannte Bedeutung von 1. bis 5. haben.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist eine Verbindung der Formel I, wobei

- 20 R1 für Wasserstoffatom oder $-(C_1-C_6)$ -Alkyl steht,
- R2 für $-(C_1-C_6)$ -Alkyl steht, wobei Alkyl ein-, zwei- oder dreifach substituiert ist durch

1. $-(C_1-C_6)$ -Alkyl- $O-(C_6-C_{14})$ -Aryl,
2. $-(C_0-C_6)$ -Alkyl- $N(R_8)-C(O)-O-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin R8
 - i) Wasserstoffatom oder
 - ii) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl bedeutet,
3. $-C(O)-N(R_9)-(R_{10})$, worin R9 und R10 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander
 - i) Wasserstoffatom oder
 - ii) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl bedeuten oder

- 30 R9 und R10 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Ring bilden, wobei für ein oder zwei weitere Kohlenstoffatome auch ein Heteroatom aus der Reihe Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff stehen kann und im Falle von Stickstoff, die Stickstoffatome unabhängig voneinander unsubstituiert
- 35 oder durch (C_1-C_6) -Alkyl substituiert sein können,

4. Phenyl, worin Phenyl ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch

- 4.1) $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}_8$, worin R_8 die oben genannte Bedeutung hat,
- 4.2) $-(\text{C}_0-\text{C}_6)-\text{Alkyl}-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}_9)-(\text{R}_{10})$, worin R_9 und R_{10} die oben genannte Bedeutung haben,
- 4.3) $-\text{O}-(\text{C}_0-\text{C}_6)-\text{Alkyl}-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}_9)-(\text{R}_{10})$, worin R_9 und R_{10} die oben genannte Bedeutung haben,
- 4.4) $-(\text{C}_0-\text{C}_6)-\text{Alkyl}-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}_8)-(\text{C}_0-\text{C}_6)-\text{Alkyl}-\text{N}(\text{R}_9)-(\text{R}_{10})$, worin R_8 , R_9 und R_{10} die oben genannte Bedeutung haben,
- 4.5) $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}_8)-(\text{C}_0-\text{C}_6)-\text{Alkyl}-\text{Het}$, wobei R_8 die oben genannte Bedeutung hat und Het für Aziridin, Oxiran, Azetidin, Pyrrol, Furan, Thiophen, Dioxol, Imidazol, Pyrazol, Oxazol, Isoxazol, Thiazol, Isothiazol, 1,2,3-Triazol, 1,2,4-Triazol, Pyridin, Pyran, Thiopyran, Pyridazin, Pyrimidin, Pyrazin, Piperidin, 1,4-Dioxin, 1,2-Oxazin, 1,3-Oxazin, 1,4-Oxazin, 1,2-Thiazin, 1,3-Thiazin, 1,4-Thiazin, 1,2,3-Triazin, 1,2,4-Triazin, 1,3,5-Triazin, Azepin, 1,2-Diazepin, 1,3-Diazepin, 1,4-Diazepin, Tetrazol, Indol, Isoindol, Benzofuran, Benzothiophen, 1,3-Benzodioxol, Benzo[1,4]dioxin, 4H-Benzo[1,4]oxazin, Indazol, Benzimidazol, Benzoxazol, Benzothiazol, Chinolin, Isochinolin, Chroman, Isochroman, Cinnolin, Chinazolin, Chinoxalin, Phthalazin, Pyridoimidazol, Pyridopyridin, Pyridopyrimidin steht und Het unsubstituiert oder ein- zwei- oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch
- a) Halogen,
- b) Cyano,
- c) Nitro,
- d) Hydroxy,
- e) Amino,
- f) $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)-\text{Alkyl}$,
- g) $-\text{C}(\text{O})-\text{OH}$,
- h) $-(\text{C}_1-\text{C}_6)-\text{Alkyl}$, wobei Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach substituiert ist durch Halogen,

i) $-O-(C_1-C_6)\text{-Alkyl}$, wobei Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach substituiert ist durch Halogen, oder

4.6) $-(CH_2)_x-N(R_8)-C(O)-O-(C_1-C_6)\text{-Alkyl}$, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- zwei- oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch die obengenannten Reste a) bis i), und x für 0, 1, 2, 3 oder 4 steht,

5. $-C(O)-N(R_8)-(C_0-C_6)\text{-Alkyl-Phenyl}$, worin Phenyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch die obengenannten Reste 4.1) bis 4.6) oder 4.5) a) bis 4.5) i) und R_8 die oben genannte Bedeutung hat, oder

6. $-C(O)-N(R_8)-(C_0-C_6)\text{-Alkyl -Het}$, worin Het für Aziridin, Oxiran, Azetidin, Pyrrol, Furan, Thiophen, Dioxol, Imidazol, Pyrazol, Oxazol, Isoxazol, Thiazol, Isothiazol, 1,2,3-Triazol, 1,2,4-Triazol, Pyridin, Pyran, Thiopyran, Pyridazin, Pyrimidin, Pyrazin, Piperidin, 1,4-Dioxin, 1,2-Oxazin, 1,3-Oxazin, 1,4-Oxazin, 1,2-Thiazin, 1,3-Thiazin, 1,4-Thiazin, 1,2,3-Triazin, 1,2,4-Triazin, 1,3,5-Triazin, Azepin, 1,2-Diazepin, 1,3-Diazepin, 1,4-Diazepin, Tetrazol, Indol, Isoindol, Benzofuran, Benzothiophen, 1,3-Benzodioxol, Benzo[1,4]dioxin, 4H-Benzo[1,4]oxazin, Indazol, Benzimidazol, Benzoxazol, Benzothiazol, Chinolin, Isochinolin, Chroman, Isochroman, Cinnolin, Chinazolin, Chinoxalin, Phthalazin, Pyrdoimidazol, Pyridopyridin, Pyridopyrimidin steht und Het unsubstituiert oder ein- zwei- oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch die obengenannten Reste 4.1) bis 4.6) oder 4.5) a) bis 4.5) i) und R_8 die oben genannte Bedeutung hat,

25 R_3, R_4, R_5, R_6 und R_7 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1. Wasserstoffatom,
2. Halogen,
3. $-(C_1-C_6)\text{-Alkyl}$, worin Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Halogen substituiert ist, oder
- 30 4. $-O-(C_1-C_6)\text{-Alkyl}$, worin Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Halogen substituiert ist, oder

R_4 und R_5 oder R_5 und R_6 zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie jeweils gebunden sind unabhängig voneinander einen Dioxolan-, Dihydrofuran- oder Furan-Ring bilden, wobei der

35 Ring unsubstituiert oder an einem oder an mehreren Kohlenstoffatomen ein- oder zweifach

durch Halogen substituiert ist und die anderen Reste R3, R6, und R7 oder R3, R4 und R7 die oben genannte Bedeutung von 1. bis 4. haben.

5 Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist eine Verbindung der Formel I, wobei

R1 für Wasserstoffatom steht,

R2 für -NH-Phenyl oder -NH-Het steht, wobei Het für einen Rest aus der Gruppe Aziridin, Oxiran, Azetidin, Pyrrol, Furan, Thiophen, Dioxol, Imidazol, Pyrazol, Oxazol, Isoxazol, Thiazol, Isothiazol, 1,2,3-Triazol, 1,2,4-Triazol, Pyridin, Pyran, Thiopyran, Pyridazin, Pyrimidin, Pyrazin, Piperidin, 1,4-Dioxin, 1,2-Oxazin, 1,3-Oxazin, 1,4-Oxazin, 1,2-Thiazin, 1,3-Thiazin, 1,4-Thiazin, 1,2,3-Triazin, 1,2,4-Triazin, 1,3,5-Triazin, Azepin, 1,2-Diazepin, 1,3-Diazepin, 1,4-Diazepin, Tetrazol, Indol, Isoindol, Benzofuran, Benzothiophen, 1,3-Benzodioxol, Benzo[1,4]dioxin, 4H-Benzo[1,4]oxazin, Indazol, Benzimidazol, Benzoxazol, Benzothiazol, Chinolin, Isochinolin, Chroman, Isochroman, Cinnolin, Chinazolin, Chinoxalin, Phthalazin, Pyridoimidazol, Pyridopyridin, Pyridopyrimidin steht, wobei Phenyl und Het unsubstituiert oder ein-, zwei-, drei- oder vierfach substituiert sind durch

a) Halogen,

b) Amino,

c) Nitro,

d) Cyano,

e) Hydroxy,

f) -C(O)-O-(C₁-C₆)-Alkyl,

g) -C(O)-OH,

h) -(C₁-C₄)-Alkyl, wobei Alkyl unsubstituiert oder dreifach substituiert ist durch Halogen, oder

i) -O-(C₁-C₄)-Alkyl, wobei Alkyl unsubstituiert oder dreifach substituiert ist durch Halogen,

30 R3, R4, R5, R6 und R7 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1. Wasserstoffatom,

2. Halogen,

3. -(C₁-C₆)-Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Halogen substituiert ist,

4. $-O-(C_1-C_6)$ -Alkyl, stehen, worin Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Halogen substituiert ist, oder

R4 und R5 oder R5 und R6 zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind unabhängig voneinander einen Dioxolan-, Dihydrofuran- oder Furan-Ring bilden und die anderen Reste R3, R6, und R7 oder R3, R4 und R7 die oben genannte Bedeutung von 1. bis 4. haben.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist eine Verbindung der Formel I, wobei

R1 für Wasserstoffatom steht,

R2 für $-(C_1-C_3)$ -Alkyl steht, wobei Alkyl einfach substituiert ist durch

1. $-(C_1-C_3)$ -Alkyl-O-Phenyl,
2. $-(C_0-C_4)$ -Alkyl-N(R8)-C(O)-O- $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin R8

i) Wasserstoffatom oder

ii) $-(C_1-C_2)$ -Alkyl bedeutet,

3. $-C(O)-N(R9)-(R10)$, worin R9 und R10 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander

i) Wasserstoffatom oder

ii) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl bedeuten oder

R9 und R10 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Pyrazin oder Morholin Ring bilden, wobei die Stickstoffatome unabhängig voneinander unsubstituiert oder durch (C_1-C_4) -Alkyl substituiert sein können,

4. Phenyl, worin Phenyl ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch

4.1) $-CH_2-C(O)-O-R8$, worin R8 die oben genannte Bedeutung hat,

4.2) $-(C_0-C_4)$ -Alkyl-C(O)-N(R9)-(R10), worin R9 und R10 die oben genannte Bedeutung haben,

4.3) $-O-(C_0-C_4)$ -Alkyl-C(O)-N(R9)-(R10), worin R9 und R10 die oben genannte Bedeutung haben,

4.4) $-(C_0-C_4)$ -Alkyl-C(O)-N(R8)-(C₀-C₆)-Alkyl-N(R9)-(R10), worin R8, R9 und R10 die oben genannte Bedeutung haben,

4.5) $-C(O)-N(R_8)-(C_0-C_4)-\text{Alkyl}-\text{Het}$, wobei R_8 die oben genannte Bedeutung hat und Het für Pyrazol, Pyridin, Pyran, Pyridazin, Pyrimidin, Pyrazin, Piperidin oder Morholin steht und Het unsubstituiert oder ein- zwei- oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch

- a) Halogen,
- b) Cyano,
- c) Nitro,
- d) Hydroxy,
- e) Amino,
- f) $-C(O)-O-(C_1-C_6)-\text{Alkyl}$,
- g) $-C(O)-OH$,
- h) $-(C_1-C_6)-\text{Alkyl}$, wobei Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach substituiert ist durch Halogen,
- i) $-O-(C_1-C_6)-\text{Alkyl}$, wobei Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach substituiert ist durch Halogen, oder

4.6) $-(CH_2)_x-N(R_8)-C(O)-O-(C_1-C_4)-\text{Alkyl}$, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- zwei- oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch die obengenannten Reste a) bis i), und x für 0, 1, 2, 3 oder 4 steht,

5. $-C(O)-N(R_8)-(C_0-C_4)-\text{Alkyl}-\text{Phenyl}$, worin Phenyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch die obengenannten Reste 4.1) bis 4.6) oder 4.5) a) bis 4.5) i) und R_8 die oben genannte Bedeutung hat, oder

6. $-C(O)-N(R_8)-(C_0-C_6)-\text{Alkyl}-\text{Het}$, worin Het die oben unter 4.5) genannte Bedeutung hat und Het unsubstituiert oder ein- zwei- oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch die obengenannten Reste 4.1) bis 4.6) oder 4.5) a) bis 4.5) i) und R_8 die oben genannte Bedeutung hat,

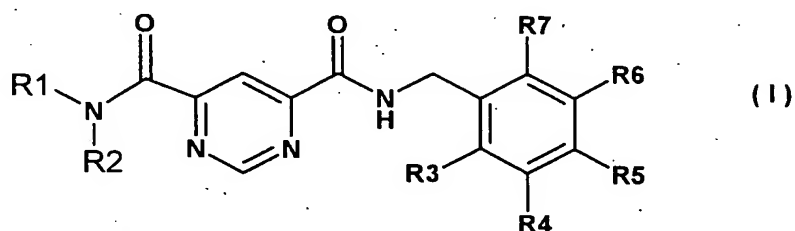
30 R_3, R_4, R_5, R_6 und R_7 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1. Wasserstoffatom,
2. Halogen,
3. $-(C_1-C_4)-\text{Alkyl}$, worin Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Halogen substituiert ist, oder

4. -O-(C₁-C₄)-Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Halogen substituiert ist, oder.

5 R₄ und R₅ oder R₅ und R₆ zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie jeweils gebunden sind unabhängig voneinander einen Dioxolan-, Dihydrofuran- oder Furan-Ring bilden, wobei der Ring unsubstituiert oder an einem oder an mehreren Kohlenstoffatomen ein- oder zweifach durch Halogen substituiert ist und die anderen Reste R₃, R₆, und R₇ oder R₃, R₄ und R₇ die oben genannte Bedeutung von 1. bis 4. haben.

10 Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung einer Verbindung der Formel I,



und/oder aller stereoisomeren Formen der Verbindung der Formel I und/oder Gemische dieser Formen in jedem Verhältnis, und/oder ein physiologisch verträgliches Salz der Verbindung der Formel I, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und Therapie von Erkrankungen, an deren Verlauf eine verstärkte Aktivität von Matrix-Metalloproteinase 13 beteiligt ist.

Unter dem Begriff "Halogen" wird Fluor, Chlor, Brom oder Jod verstanden.

Unter dem Begriff „Alkyl“ werden im weitesten Sinn Kohlenwasserstoffreste verstanden, deren Kohlenstoffkette geradkettig oder verzweigt ist oder die aus cyclischen Kohlenwasserstoffgruppen bestehen oder aus Kombinationen von linearen und cyclischen Gruppen. Beispielsweise können lineare und verzweigte Kohlenwasserstoffreste Methyl, Ethyl, Propyl, i-Propyl, Butyl, tertiär-Butyl, Pentyl oder Hexyl sein, cyclische Gruppen können Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl sein, eine Kombination aus linearen und cyclischen Resten kann Cyclopropylmethyl, Cyclobutylmethyl oder Cyclopentylmethyl sein. Alkyl kann aber auch ein- oder mehrfach ungesättigt sein wie (C₂-C₆) Alkenyl, z.B. Ethylen, Propylen, Buten, Methylpropen, Isobutylen, 1,3-Butadien oder 1,3-Pentadien oder (C₂-C₆)-Alkynyl, z.B. Acetylen, Propylin, Butin, 2-Methyl-3-hexin, 1,4-Pentadiin oder 2-Heven-4-in. Unter dem Begriff „-(C₀-C₆)-Alkyl“ werden Kohlenwasserstoffreste verstanden, deren Kohlenstoffkette geradkettig oder verzweigt ist und 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthält, beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, i-Propyl, Butyl, tertiär-Butyl, Pentyl oder Hexyl. „-C₀-Alkyl“ ist eine kovalente Bindung.

Unter dem Begriff „-(C₆-C₁₄)-Aryl“ werden aromatische Kohlenstoffreste verstanden mit 6 bis 14 Kohlenstoffatomen im Ring. -(C₆-C₁₄)-Arylreste sind beispielsweise Phenyl, Naphthyl, zum Beispiel 1-Naphthyl, 2-Naphthyl, Biphenyl, zum Beispiel 2-Biphenyl, 3-Biphenyl und 4-Biphenyl, Anthryl oder Fluorenyl. Biphenylreste, Naphthylreste und insbesondere Phenylreste sind bevorzugte Arylreste.

Unter dem Begriff „-R₄ und R₅ oder R₅ und R₆ zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie jeweils gebunden sind unabhängig voneinander einen 5- oder 6-gliedrigen Ring bilden, der aromatisch oder gesättigt ist und Null, ein oder zwei Heteroatome aus der Reihe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthält“ werden Ringsysteme verstanden die sich von Dioxolan, Pyrrol, Pyrrolidin, Pyridin, Piperidin, Dioxan, Tetrahydropyridin, Pyrazol, Imidazol, Pyrazolin, Imidazolin, Pyrazolidin, Imidazolidin, Pyridazin, Pyrimidin, Pyrazin, Piperazin, Pyran, Furan, Dihydrofuran, Tetrahydrofuran, Oxazol, Isoxazol, 2-Isoxazolin, Isoxazolidin, Morpholin, Oxothiolan, Thiopyran, Thiazol, Isothiazol, 2-Isothiazolin, Isothiazolidin oder Thiomorpholin ableiten lassen.

Unter dem Begriff „Het“ wird ein gesättigtes oder ungesättigtes monocyclisches oder bicyclisches, 3- bis 10-gliedriges heterocyclisches Ringsystem verstanden, das 1, 2 oder 3 identische oder verschiedene Ringheteroatome aus der Reihe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthält. Het enthält im zugrunde liegenden monocyclischen oder bicyclischen heterocyclischen Ringsystem 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 Ringatome. Das monocyclische Ringsystem kann ein 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-gliedriger Ring sein. Im bicyclischen Het können zwei Ringe miteinander verknüpft sein, von denen einer ein 5-gliedriger oder 6-gliedriger heterocyclischer Ring sein kann und der andere ein 5- oder 6-gliedriger heterocyclischer oder carbocyclischer Ring sein kann. Eine bicyclische Het Gruppe kann beispielsweise aus 8, 9 oder 10 Ringatomen bestehen.

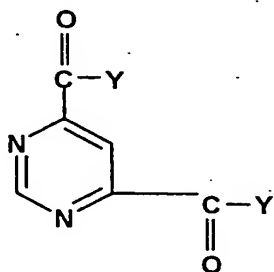
Het beinhaltet gesättigte heterocyclische Ringsysteme, die in den Ringen keine Doppelbindung besitzen und ebenso ungesättigte heterocyclische Ringsysteme einschließlich mono-ungesättigte und poly-ungesättigte heterocyclische Ringsysteme, die eine oder mehrere Doppelbindungen besitzen und ein stabiles Ringsystem ausbilden. Ungesättigte Ringe können teilweise ungesättigt sein oder ein aromatisches System bilden. In der Het Gruppe sind identische oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel. Beispiele von Heterocyclen, aus denen die Het Gruppe abgeleitet werden kann sind Acridinyl, Azocinyl, Benzimidazolyl, Benzofuranyl, Benzothiofuranyl, Benzothiophenyl, Benzoxazolyl, Benzthiazolyl, Benztriazolyl, Benztetrazolyl, Benzisoxazolyl, Benzisothiazolyl, Benzimidazalinyl, Carbazolyl, 4aH-Carbazolyl, Carbolinyl, Chromanyl, Chromenyl, Cinnolinyl, Decahydrochinolinyl, 2H,6H-1,5,2-Dithiazinyl, Dihydrofuro[2,3-b]-Tetrahydrofuran, Fuanyl, Furazanyl, Imidazolidinyl, Imidazolinyl, Imidazolyl, 1H-Indazolyl, Indolinyl, Indolizinyll, Indolyl, 3H-Indolyl, Isobenzofuranyl, Isochromanyl, Isoindazolyl, Isoindolinyl, Isoindolyl, Isochinolinyl (Benzimidazolyl), Isothiazolyl, Isoxazolyl,

Morpholinyl, Naphthyridinyl, Octahydroisochinoliny, Oxadiazolyl, 1,2,3-Oxadiazolyl, 1,2,4-Oxadiazolyl, 1,2,5-Oxadiazolyl, 1,3,4-Oxadiazolyl, Oxazolidinyl, Oxazolyl, Oxazolidinyl, Pyrimidinyl, Phenanthridinyl, Phenanthrolinyl, Phenazinyl, Phenothiazinyl, Phenoxathiinyl, Phenoxazinyl, Phthalazinyl, Piperazinyl, Piperidinyl, Pteridinyl, Purynyl, Pyranyl, Pyrazinyl, 5 Pyrazolidinyl, Pyrazolinyl, Pyrazolyl, Pyridazinyl, Pyridooxazole, Pyridoimidazole, Pyridothiazole, Pyridinyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, 2H-Pyrrolyl, Pyrrolyl, Chinazolinyl, Chinolinyl, 4H-Chinoliziny, Chinoxaliny, Chinuclidinyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydroisochinoliny, Tetrahydrochinoliny, 6H-1,2,5-Thiadiazinyl, 1,2,3-Thiadiazolyl, 1,2,4-Thiadiazolyl, 1,2,5-Thiadiazolyl, 1,3,4-Thiadiazolyl und Xanthenyl.

- 10 Bevorzugt sind Aziridin, Oxiran, Azetidin, Pyrrol, Furan, Thiophen, Dioxol, Imidazol, Pyrazol, Oxazol, Isoxazol, Thiazol, Isothiazol, 1,2,3-Triazol, 1,2,4-Triazol, Pyridin, Pyran, Thiopyran, Pyridazin, Pyrimidin, Pyrazin, Piperidin, 1,4-Dioxin, 1,2-Oxazin, 1,3-Oxazin, 1,4-Oxazin, 1,2-Thiazin, 1,3-Thiazin, 1,4-Thiazin, 1,2,3-Triazin, 1,2,4-Triazin, 1,3,5-Triazin, Azepin, 1,2-Diazepin, 1,3-Diazepin, 1,4-Diazepin, Tetrazol, Indol, Isoindol, Benzofuran, Benzothiophen, 1,3- 15 Benzodioxol, Benzo[1,4]dioxin, 4H-Benzo[1,4]oxazin, Indazol, Benzimidazol, Benzoxazol, Benzothiazol, Chinolin, Isochinolin, Chroman, Isochroman, Cinnolin, Chinazolin, Chinoxalin, Phthalazin, Pyridoimidazol, Pyridopyridin, Pyridopyrimidin, etc. und ebenso Ringsysteme, die sich aus den aufgeführten Heterocyclen durch Verknüpfung oder Ankondensation mit einem carbocyclischen Ring ergeben, wie beispielsweise benzo-anellierte, cyclopenta-kondensierte, 20 cyclohexa-kondensierte or cyclohepta-kondensierte Derivate dieser Heterocyclen. Geeignete Stickstoffheterocyclen können ebenfalls als N-Oxide oder als quartäre Salze, in denen ein geeignetes Stickstoffatom durch (C₁-C₄)-Alkylreste alkyliert ist, vorliegen.

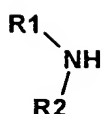
Die Het Gruppen können unsubstituiert oder entsprechend den aufgeführten Definitionen substituiert sein.

Die Verbindungen der Formel I lassen sich beispielsweise dadurch herstellen, dass man eine Verbindung der Formel II

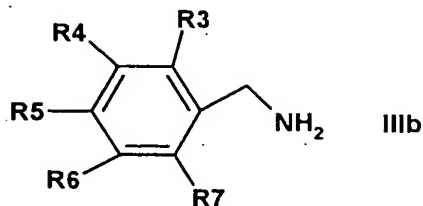


(II)

- 30 a) mit einer Verbindung der Formel IIIa oder IIIb



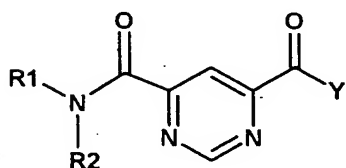
IIIa



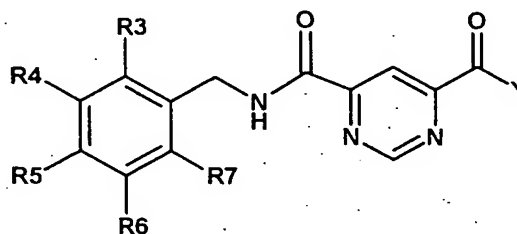
IIIb

umsetzt, wobei R1, R2, R3, R4, R5, R6 und R7 die in Formel I angegebenen Bedeutungen haben und Y Halogen, Hydroxyl oder C₁-C₄-Alkoxy ist oder zusammen mit der Carbonylgruppe einen Aktivester oder ein gemischtes Anhydrid bildet, wobei eine Verbindung der Formel I gebildet wird und die Reaktionsprodukte gegebenenfalls in ihre physiologisch verträglichen Salze überführt, oder

- b) eine Verbindung der Formel II mit einer Verbindung der Formel IIIa oder IIIb zu einer Verbindung der Formel IVa oder IVb.



(IVa)



(IVb)

umsetzt, wobei R1 bis R7 die in Formel I angegebenen Bedeutungen haben und Y Halogen, Hydroxyl oder C₁-C₄-Alkoxy ist oder zusammen mit der Carbonylgruppe einen Aktivester oder ein gemischtes Anhydrid bildet und die Verbindung der Formel IVa oder IVb gegebenenfalls reinigt und anschließend mit einer Verbindung der Formel IIIa oder IIIb in eine Verbindung der Formel I überführt.

Im Folgenden wird die Herstellung von Verbindungen gemäß Formel I und die Herstellung der dafür benötigten Ausgangssubstanzen – sofern sie nicht käuflich sind – näher beschrieben.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen gelingt am einfachsten dadurch, dass die beiden Komponenten, das Pyrimidin-Derivat gemäß Formel (II) und das Amin gemäß Formel IIIa oder IIIb in äquimolaren Mengen zusammengegeben werden und bei Temperaturen zwischen – 30 °C bis 150 °C, bevorzugt bei 20 °C bis 100 °C zu Verbindung der Formel IVa oder IVb umgesetzt werden und anschließend die Verbindungen der Formel IVa oder IVb mit bis zu einer äquimolaren Menge vom Amin gemäß Formel IIIb oder IIIa in analoger Weise umgesetzt werden. Die Beendigung der Reaktion lässt sich beispielsweise mittels Dünnschichtchromatographie oder

HPLC-MS bestimmen. Eine Variante dieses Verfahrens besteht darin, dass man in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Diethylether, Dimethoxyethan oder Tetrahydrofuran, chlorierten Kohlenwasserstoffen wie Methylenchlorid, Chloroform, Tri- oder Tetrachlorethylen, Benzol, Toluol oder auch polaren Lösungsmitteln wie Dimethylformamid, Aceton oder Dimethylsulfoxid arbeitet. Die Reaktionstemperaturen liegen dabei zwischen Raumtemperatur und dem Siedepunkt des Lösungsmittels, wobei Temperaturen im Bereich von Raumtemperatur bis 130 ° C besonders bevorzugt sind.

Ebenso kann die Umsetzung über ein gemischtes Anhydrid wie Chlorameisensäure-ethylester oder über einen aktiven Ester wie Paranitrophenylester ($Y = ClCH_2-COO$ oder $NO_2-C_6H_4-O$) erfolgen. Entsprechende Methoden sind bekannt und in der Literatur beschrieben.

Ebenso kann die Umsetzung einer Verbindung der Formel II oder einer Verbindung der Formel IVa oder IVb mit einem Amin der Formel IIIa oder IIIb erfolgen, falls Y für OH steht und die entsprechende Carbonsäure durch gebräuchliche Kopplungsreagenzien in situ aktiviert wird. Solche Kopplungsreagentien sind beispielsweise Carbodiimide wie Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) oder Diisopropylcarbodiimid (DCI) oder N,N'-Carbonyldiazole wie N,N'-Carbonyldiimidazol oder ein Uronium Salz wie O-((Cyano(ethoxycarbonyl)methylen)-amino)-1,1,3,3-tetramethyluronium tetrafluoroborat (TOTU) oder O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium hexafluorophosphat (HATU). Entsprechende Methoden sind bekannt.

Falls Amine der Formel IIIa oder IIIb nicht käuflich sind, lassen sie sich aus entsprechenden käuflichen Ausgangsverbindungen nach literaturbekannten Methoden herstellen. Geeignete Ausgangsverbindungen für Amine sind beispielsweise Nitrile, Nitro-Verbindungen, Carbonsäureamide, Carbonsäureester, Carbonsäuren, Aldehyde und Bromide. Nitrile, Nitro-Verbindungen und Carbonsäureamide können nach bekannten Methoden zu Aminen reduziert werden. Carbonsäuren und Carbonsäureester können in die Carbonsäureamide überführt werden. Aldehyde können über eine reduktive Aminierung mit $NH_4Ac/NaBH_4$ direkt zu den Aminen überführt werden oder mit Hydroxylamin zunächst zu den Oximen und dann durch Reduktion zu den Aminen überführt werden.

Gegebenenfalls kann die Umsetzung auch in Gegenwart von Basen erfolgen. Als zusätzliche Basen kommen beispielsweise Carbonate oder Hydrogencarbonate wie Natrium- oder Kaliumcarbonat oder Natrium- oder Kaliumhydrogencarbonat, oder tertiäre Amine, wie Triethylamin, Tributylamin, Ethyldiisopropylamin oder heterocyclische Amine wie N-Alkylmorpholin, Pyridin, Chinolin oder Dialkylaniline in Betracht.

Gegebenenfalls kann die Aufarbeitung der Produkte, insbesondere die Verbindung der Formel IVa oder IVb, beispielsweise durch Extraktion oder Chromatographie z. B. über Kieselgel erfolgen. Das isolierte Produkt kann umkristallisiert und gegebenenfalls mit einer geeigneten Säure zu einem physiologisch verträglichen Salz umgesetzt werden. Als geeignete Säuren

5 kommen beispielsweise in Betracht:

Minerälsäuren, wie Chlorwasserstoff- und Bromwasserstoffsäure sowie Schwefel-, Phosphor-, Salpeter- oder Perchlorsäure oder organische Säuren wie Ameisen-, Essig-, Propion-, Bernstein-, Glykol-, Milch-, Äpfel-, Wein-, Zitronen-, Malein-, Fumar-, Phenyllessig-, Benzoe-, Methansulfon-, Toluolsulfon-, Oxal-, 4-Aminobenzoe-, Naphthalin-1,5-disulfon- oder Ascorbinsäure.

10

Die Ausgangsverbindungen der Formel IIIa oder IIIb können, soweit sie nicht käuflich sind, einfach synthetisiert werden (z. B. Organikum, Organisch Chemisches Grundpraktikum, 15. Aufl., VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, 1976; eine Übersicht über die verschiedenen Möglichkeiten findet sich im Methodenregister, S. 822).

15

Die Ausgangsverbindungen der Formel (II) erhält man beispielsweise durch Umsetzung von Pyrimidin-4,6-dicarbonsäure, zu dem entsprechenden Pyrimidin-4,6-dicarbonsäurehalogenid, bevorzugt -chlorid (nach literaturbekannten Verfahren), vorzugsweise in Gegenwart eines Katalysators wie Dimethylformamid. Dieses Säurehalogenid kann dann beispielsweise entweder mit einem geeigneten Alkohol, z. B. Paranitrobenzylalkohol zu dem entsprechenden Aktivester, oder aber mit niederen Alkoholen wie Methanol oder Ethanol zu den entsprechenden Estern umgesetzt werden. Ebenso kann die Pyrimidin-4,6-dicarbonsäure auch zunächst unter Zusatz einer geeigneten Carbonsäure oder eines Carbonsäureesters wie Chlorameisensäureethylester in ein gemischtes Anhydrid überführt werden, welches dann mit den Aminen der Verbindung der Formeln IIIa oder IIIb und (IVa oder IVb zu den erfindungsgemäßen Produkten umgesetzt wird. Eine entsprechende Methode ist ebenfalls in der Literatur beschrieben.

20

25

30

Die Herstellung der Pyrimidin-4,6-dicarbonsäure erfolgt nach literaturbekannten Verfahren, beispielsweise durch Oxidation von 4,6-Dimethylpyrimidin, welches seinerseits beispielsweise erhältlich ist durch katalytische Hydrierung von käuflich erhältlichem 2-Mercapto-4,6-dimethylpyrimidin.

35

Sofern Verbindungen der Formel I diastereoisomere oder enantiomere Formen zulassen und bei der gewählten Synthese als deren Gemische anfallen, gelingt die Trennung in die reinen Stereoisomeren entweder durch Chromatographie an einem gegebenenfalls chiralen Trägermaterial, oder, sofern die racemische Verbindung der Formel I zur Salzbildung befähigt

ist, durch fraktionierte Kristallisation der mit einer optisch aktiven Base oder Säure als Hilfsstoff gebildeten diastereomeren Salze. Als chirale Stationärphasen für die dünnschicht- oder säulenchromatographische Trennung von Enantiomeren eignen sich zum Beispiel modifizierte Kieselgelträger (sogenannte Pirkle-Phasen) sowie hochmolekulare Kohlenhydrate wie

- 5 Triacetylcellulose. Für analytische Zwecke sind nach entsprechender, dem Fachmann bekannter Derivatisierung, auch gaschromatographische Methoden an chiralen Stationärphasen anwendbar. Zur Enantiomerentrennung der racemischen Carbonsäuren werden mit einer optisch aktiven, in der Regel kommerziell erhältlichen Base wie (-)-Nicotin, (+)- und (-)-Phenylethylamin, Chininbasen, L-Lysin oder L- und D-Arginin die unterschiedlich löslichen
- 10 diastereomeren Salze gebildet, die schwerer lösliche Komponente als Feststoff isoliert, das leichter lösliche Diastereomer aus der Mutterlauge abgeschieden, und aus den so gewonnenen diastereomeren Salzen die reinen Enantiomeren gewonnen. Auf prinzipiell gleiche Weise kann man die racemischen Verbindungen der Formel I, die eine basische Gruppe wie eine Aminogruppe enthalten, mit optisch aktiven Säuren, wie (+)-Campher-10-sulfonsäure, D- und L-
- 15 Weinsäure, D- und L- Milchsäure sowie (+) und (-)-Mandelsäure in die reinen Enantiomeren überführen. Auch kann man chirale Verbindungen, die Alkohol- oder Aminfunktionen enthalten, mit entsprechend aktivierten oder gegebenenfalls N- geschützten enantiomerenreinen Aminosäuren in die entsprechenden Ester oder Amide, oder umgekehrt chirale Carbonsäuren mit carboxygeschützten enantiomerenreinen Aminosäuren in die Amide oder mit
- 20 enantiomerenreinen Hydroxycarbonsäuren wie Milchsäure, in die entsprechenden chiralen Ester überführen. Sodann kann die Chiralität des in enantiomerenreiner Form eingebrachten Aminosäure- oder Alkoholrestes zur Trennung der Isomeren genutzt werden, indem man eine Trennung der nunmehr vorliegenden Diastereomeren durch Kristallisation oder
- Chromatographie an geeigneten Stationärphasen vornimmt und danach den mitgeführten chiralen Molekülteil mittels geeigneter Methoden wieder abspaltet.

- Saure oder basische Produkte der Verbindung der Formel I können in Form ihrer Salze oder in freier Form vorliegen. Bevorzugt sind pharmakologisch verträgliche Salze, z. B. Alkali- oder Erdalkalimetallsalze bzw. Hydrochloride, Hydrobromide, Sulfate, Hemisulfate, alle möglichen
- 30 Phosphate sowie Salze der Aminosäuren, natürlicher Basen oder Carbonsäuren.

- Die Herstellung physiologisch verträglicher Salze aus zur Salzbildung befähigten Verbindungen der Formel I, einschließlich deren stereoisomeren Formen, erfolgt in an sich bekannter Weise. Die Carbonsäuren bilden mit basischen Reagenzien wie Hydroxiden, Carbonaten,
- 35 Hydrogencarbonaten, Alkoholaten sowie Ammoniak oder organischen Basen, beispielsweise Trimethyl- oder Triethylamin, Ethanolamin oder Triethanolamin oder auch basischen

Aminosäuren, etwa Lysin, Ornithin oder Arginin, stabile Alkali-, Erdalkali oder gegebenenfalls substituierte Ammoniumsalze. Sofern die Verbindungen der Formel I basische Gruppen aufweist, lassen sich mit starken Säuren auch stabile Säureadditionssalze herstellen. Hierfür kommen sowohl anorganische als auch organische Säuren, wie Chlorwasserstoff-, Bromwasserstoff-, Schwefel-, Phosphor-, Methansulfon-, Benzolsulfon-, p-Toluolsulfon-, 4-Brombenzol-sulfon-, Cyclohexylamidossulfon-, Trifluormethylsulfon-, Essig-, Oxal-, Wein-, Bernstein- oder Trifluoressigsäure in Frage.

Aufgrund der pharmakologischen Eigenschaften eignen sich die Verbindungen der Formel I zur Prophylaxe und Therapie all solcher Erkrankungen, an deren Verlauf eine verstärkte Aktivität von Matrix-Metalloproteinase 13 beteiligt ist.

Dazu gehören degenerative Gelenkerkrankungen wie Osteoarthrosen, Spondylosen, Knorpelschwund nach Gelenktrauma oder längerer Gelenksruhigstellung nach Meniskus- oder Patellaverletzungen oder Bänderrissen. Ferner gehören dazu auch Erkrankungen des Bindegewebes wie Kollagenosen, Periodontalerkrankungen, Wundheilungsstörungen und chronische Erkrankungen des Bewegungsapparates wie entzündliche, immunologisch oder stoffwechselbedingte akute und chronische Arthritiden, Arthropathien, Myalgien und Störungen des Knochenstoffwechsels oder Krebserkrankungen wie Brustkrebs.

Die Applikation der erfindungsgemäßen Arzneimittel kann durch subkutane, intraartikuläre, intraperitoneale oder intravenöse Injektion erfolgen. Bevorzugt ist die intraartikuläre Injektion. Die rektale, orale, inhalative oder transdermale Applikation ist auch möglich.

Die Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels, das dadurch gekennzeichnet, dass man mindestens eine Verbindung der Formel I mit einem pharmazeutisch geeigneten und physiologisch verträglichen Träger und gegebenenfalls weiteren geeigneten Wirk-, Zusatz- oder Hilfsstoffen in eine geeignete Darreichungsform bringt.

Die Verbindungen der Formel I werden mit den dafür geeigneten Zusatzstoffen wie Trägerstoffen, Stabilisatoren oder inerten Verdünnungsmitteln vermischt und durch die üblichen Methoden in geeignete Darreichungsformen gebracht, wie Tabletten, Dragees, Steckkapseln, wässrige alkoholische oder ölige Suspensionen oder wässrige oder ölige Lösungen. Als inerte Trägerstoffe können z. B. Gummi arabicum, Magnesia, Magnesiumcarbonat, Kaliumphosphat, Milchzucker, Glukose oder Stärke, insbesondere Maisstärke, verwendet werden. Dabei kann die Zubereitung sowohl als Trocken- als auch als Feuchtgranulat erfolgen. Als ölige Trägerstoffe oder

Lösemittel kommen beispielsweise pflanzliche oder tierische Öle in Betracht, wie Sonnenblumenöl oder Lebertran.

Zur subkutanen, intraartikulären, intraperitonealen oder intravenösen Applikation werden die aktiven Verbindungen gewünschtenfalls mit den dafür geeigneten Substanzen wie Lösungsvermittler, Emulgatoren oder weiteren Hilfsstoffen in Lösung, Suspension oder Emulsion gebracht. Als Lösungsmittel kommen z. B. in Frage physiologische Kochsalzlösung oder Alkohole, z. B. Ethanol, Propanol, Glycerin, daneben auch Zuckerlösungen wie Glukose- oder Mannitlösungen, oder auch eine Mischung aus den verschiedenen genannten Lösungsmitteln.

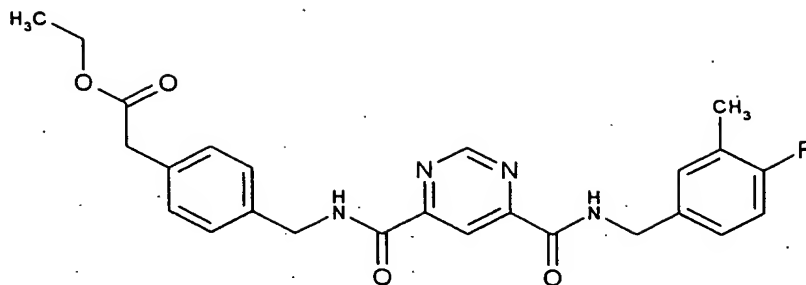
Ferner finden übliche Hilfsmittel, wie Trägerstoffe, Spreng-, Binde-, Überzugs-, Quellungs-, Gleit- oder Schmiermittel, Geschmacksstoffe, Süßungsmittel und Lösungsvermittler, Verwendung. Als häufig verwendete Hilfsstoffe seien Magnesiumcarbonat, Titandioxid, Laktose, Mannit und andere Zucker, Talkum, Milcheiweiß, Gelatine, Stärke, Cellulose und ihre Derivate, tierische und pflanzliche Öle wie Lebertran, Sonnenblumen-, Erdnuss- oder Sesamöl, Polyethylenglykol und Lösungsmittel wie etwa steriles Wasser und ein- oder mehrwertige Alkohole wie Glycerin, genannt.

Die Verbindungen der Formel I werden bevorzugt als pharmazeutische Präparate in Dosierungseinheiten hergestellt und verabreicht, wobei jede Einheit als aktiven Bestandteil eine bestimmte Dosis der Verbindung der Formel I enthält. Sie können zu diesem Zweck oral in Dosen von 0,01 mg/kg/Tag bis 25,0 mg/kg/Tag, vorzugsweise 0,01 mg/kg/Tag bis 5,0 mg/kg/Tag oder parenteral in Dosen von 0,001 mg/kg/Tag bis 5 mg/kg/Tag, vorzugsweise 0,001 mg/kg/Tag bis 2,5 mg/kg/Tag, appliziert werden. Die Dosierung kann in schweren Fällen auch erhöht werden. In vielen Fällen genügen jedoch auch geringere Dosen. Diese Angaben beziehen sich auf die Behandlung eines Erwachsenen.

Nachfolgend ist die Erfindung an Hand von Beispielen näher erläutert.

Beispiel 1:

[4-({[6-(4-Fluoro-3-methyl-benzylcarbamoyl)-pyrimidin-4-carbonyl]-amino}-methyl)-phenyl]-essigsäureethylester



a) 6-(4-Fluoro-3-methyl-benzylcarbamoyl)-pyrimidin-4-carbonsäuremethylester

8,81 g (0,045 mol) Pyrimidin-4,6-dicarbonsäuredimethylester wurden in 200 ml DMF gelöst und mit 6,25 g (0,045 mol) 4-Fluoro-3-methyl-benzylamin und 5,82 g (0,045 mol) Diisopropylamin versetzt und 48 Stunden (h) bei 50°C gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand in Essigsäureethylester aufgenommen. Die organische Phase wurde mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und 0,5 N HCl gewaschen und getrocknet (MgSO₄).

Nach Abfiltrieren und Einengen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand in Isopropanol verrührt. Man erhielt 8,75 g Produkt, das ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt wurde.

b) 6-(4-Fluoro-3-methyl-benzylcarbamoyl)-pyrimidin-4-carbonsäure

8,75 g (0,02 mol) 6-(4-Fluoro-3-methyl-benzylcarbamoyl)-pyrimidin-4-carbonsäuremethylester (70%) wurden in 150 ml Ethanol aufgenommen und mit 1,89 g (0,022 mol) NaOH in 6 ml Wasser versetzt. Nach 3 Stunden (h) bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand mit Wasser versetzt und mit konz. HCl auf pH < 2 gestellt. Der Niederschlag wurde abgesaugt und getrocknet. Man erhielt 5,5 g (94%) 6-(4-Fluoro-3-methyl-benzylcarbamoyl)-pyrimidin-4-carbonsäure. MS (ES⁺): m/e = 289,09

c) (4-Aminomethyl-phenyl)-essigsäureethylester

0,5 g (2,6 mmol) (4-Cyano-phenyl)-essigsäureethylester wurden in 70 ml ethanolischer Ammoniaklösung gelöst und über Raney-Nickel bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Nach 45 Minuten wurde abfiltriert und eingeeengt. Man erhielt 0,42 g (82%) (4-Aminomethyl-phenyl)-essigsäureethylester. MS (ES⁺): m/e = 194,11

d) [4-({[6-(4-Fluoro-3-methyl-benzylcarbamoyl)-pyrimidin-4-carbonyl]-amino}-methyl)-phenyl]-essigsäureethylester

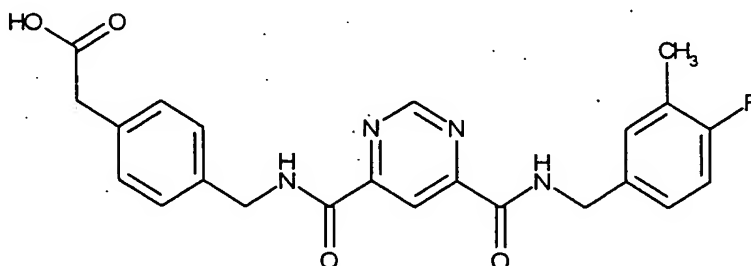
1,3 g (4,5 mmol) 6-(4-Fluoro-3-methyl-benzylcarbamoyl)-pyrimidin-4-carbonsäure und 1,042 g (5,4 mmol) (4-Aminomethyl-phenyl)-essigsäureethylester wurden in 30 ml DMF gelöst und mit 1,02 g (4,9 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid und 0,607 g (4,5 mmol) Hydroxybenzotriazol bei 5°C versetzt. Es wurde 5 (h) Stunden gerührt und abgesaugt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum

entfernt, der Rückstand in Essigsäureethylester aufgenommen und mit gesättigter wässriger NaHCO_3 Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet (MgSO_4), abfiltriert und unter vermindertem Druck eingengt. Man erhielt 2,66 g Produkt, das über präparative HPLC weiter aufgereinigt wurde. MS (ES^+): $m/e = 464.19$.

5

Beispiel 2:

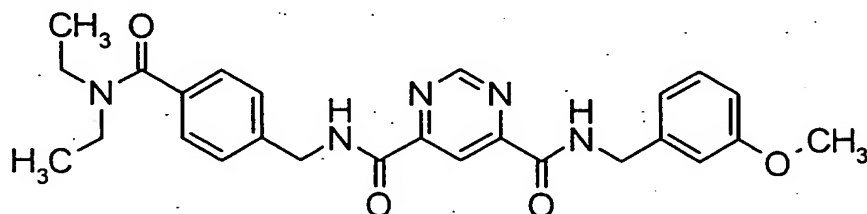
[4-({[6-(4-Fluoro-3-methyl-benzylcarbamoyl)-pyrimidin-4-carbonyl]-amino}-methyl)-phenyl]-essigsäure



- 10 2,4 g (5,2 mmol) [4-({[6-(4-Fluoro-3-methyl-benzylcarbamoyl)-pyrimidin-4-carbonyl]-amino}-methyl)-phenyl]-essigsäureethylester wurden in 150 ml Wasser aufgenommen und mit 10 ml Wasser und 0,227 g (5,7 mmol) NaOH versetzt. Nach 5 Tagen Rühren bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt und der Rückstand mit Ethanol verrührt und abfiltriert. Man erhielt 1,51 g (67%) [4-({[6-(4-Fluoro-3-methyl-benzylcarbamoyl)-pyrimidin-4-
- 15 carbonyl]-amino}-methyl)-phenyl]-essigsäure. MS (ES^+): $m/e = 436.15$

Beispiel 3

Pyrimidin-4,6-dicarbonsäure 4-(4-diethylcarbamoyl-benzylamid) 6-(3-methoxy-benzylamid)



- 20 a) Synthese von 6-(3-Methoxy-benzylcarbamoyl)-pyrimidin-4-carbonsäure

- 26 g (88 mmol) 6-(3-Methoxy-benzylcarbamoyl)-pyrimidin-4-carbonsäuremethylester (hergestellt durch Umsetzung von Pyrimidin-4,6-dicarbonsäuredimethylester mit 3-Methoxybenzylamin) wurden in 100 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit 104 ml (1,2 Äquivalente) einer 1 molaren wässrigen Lithiumhydroxid-Lösung versetzt und die Reaktionsmischung wurde anschließend 18
- 25 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt.

Anschließend wurde der Großteil des verwendeten Lösungsmittels unter reduziertem Druck abdestilliert, der Rückstand von unlöslichen Nebenprodukten abfiltriert und das Filtrat mit 20%iger wässriger Zitronensäurelösung angesäuert. Dabei kristallisierte 6-(3-Methoxy-benzyl-carbamoyl)-pyrimidin-4-carbonsäure in Form hellgelber Kristalle aus, welche abfiltriert wurden.

5

Man erhielt 19 g (66,2 mmol) 6-(3-Methoxy-benzylcarbamoyl)-pyrimidin-4-carbonsäure (Ausbeute 75 % d. Theorie; MS (ES⁺): m/e = 287,8)

10

b) 4-({[6-(3-Methoxy-benzylcarbamoyl)-pyrimidin-4-carbonyl]-amino}-methyl)-benzoesäuremethyl ester

15

4,3 g 6-(3-Methoxy-benzylcarbamoyl)-pyrimidin-4-carbonsäure (15 mmol) aus a) wurde in 50 ml absolutem N,N-Dimethylformamid gelöst und unter Rühren bei 0 °C nacheinander mit 3,3 g (16,5 mmol) Methyl-4-(aminomethyl)-benzoat hydrochlorid, 5,4 g (16,5 mmol) O-[(Cyan-ethoxycarbonylmethylen)-amino]-N,N,N',N'-tetramethyluronium-tetrafluoroborat (TOTU) und 4,6 ml Triethylamin (33 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 1 Stunde bei 0 °C und anschließend 12 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt.

20

Zur Aufarbeitung wurde das Lösungsmittel unter reduziertem Druck abdestilliert und der Rückstand mit 100 ml Dichlormethan aufgenommen. Die organische Phase wurde mit 100 ml gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und dann dreimal mit jeweils 100 ml Wasser gewaschen. Nach Trocknung der organischen Phase mittels Na₂SO₄ wurde das Solvens unter reduziertem Druck abdestilliert. Der ölige Rückstand wurde mit wenig Diethylether verrieben, wobei farblose Kristalle auskristallisierten. Nach Abfiltration des Reaktionsproduktes und Waschen mittels n-Pentan erhielt man 6,6 g 4-({[6-(3-Methoxy-benzylcarbamoyl)-pyrimidin-4-carbonyl]-amino}-methyl)-benzoesäuremethylester (hellgelbe Kristalle). Das Reaktionsprodukt besitzt laut LC-MS-Analyse eine Reinheit von 88% (MS (ES⁺): m/e = 435,2).

30

c) 4-({[6-(3-Methoxy-benzylcarbamoyl)-pyrimidin-4-carbonyl]-amino}-methyl)-benzesäure

35

6,6 g des in b) hergestellten Methylesters wurden in 100 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit 36 ml (2,4 Äquivalente) einer 1 molaren Lithiumhydroxid-Lösung versetzt und die Reaktionsmischung wurde anschließend 4 Stunden unter Rückfluss des Lösungsmittels gerührt.

Anschließend wurde das Lösungsmittel unter reduziertem Druck abdestilliert. Nachdem mit 50 ml Wasser versetzt wurde, wurde über Celite® Filterhilfe abfiltriert und das Filtrat wurde mit 2 n

wässriger Salzsäure angesäuert. Das Reaktionsprodukt fiel beim Ansäuern aus und wurde abfiltriert.

Man erhielt 3,05 g 4-({[6-(3-Methoxy-benzylcarbamoyl)-pyrimidin-4-carbonyl]-amino}-methyl)-benzoesäure, hellgelbe Kristalle [Ausbeute 48 % d. Th.; MS (ES⁺): m/e = 421,31]

d) Pyrimidin-4,6-dicarbonsäure 4-(4-diethylcarbamoyl-benzylamid) 6-(3-methoxy-benzylamid)

420 mg 4-({[6-(3-Methoxy-benzylcarbamoyl)-pyrimidin-4-carbonyl]-amino}-methyl)-

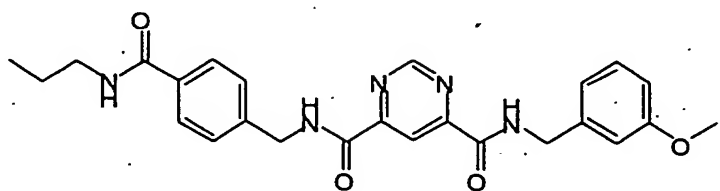
benzoesäure aus c) wurden in 5 ml absolutem N,N-Dimethylformamid gelöst und unter Rühren bei 0 °C nacheinander mit 115 µl Diethylamin, 361 mg O-[(Cyan-ethoxycarbonylmethylen)-amino]-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluoroborat (TOTU) und 153 µl Triethylamin versetzt und das Reaktionsgemisch wurde 1 Stunde bei 0 °C und anschließend 12 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt.

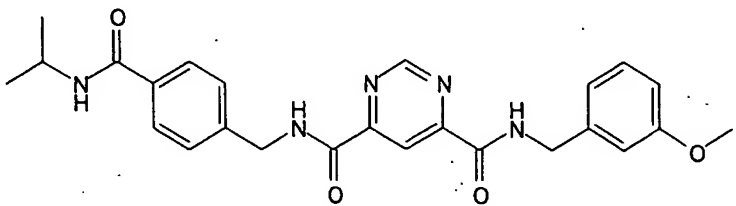
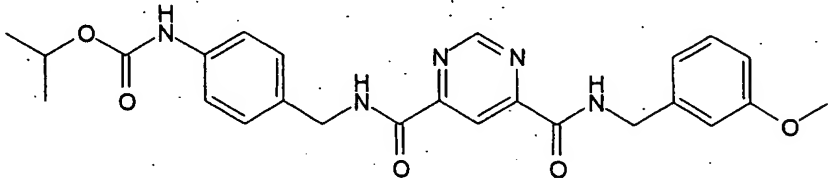
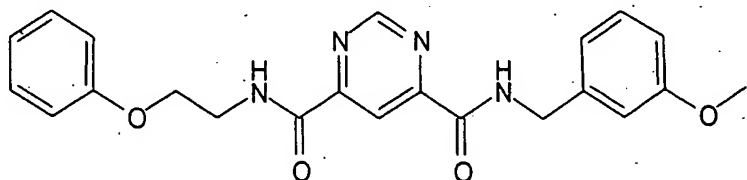
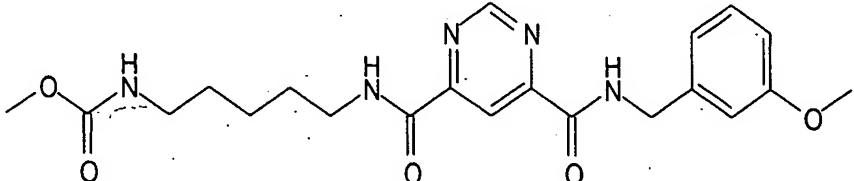
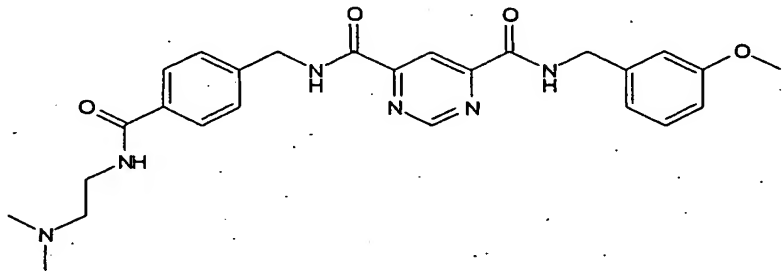
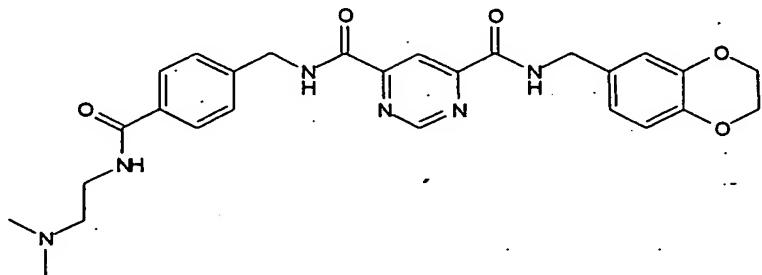
Zur Aufarbeitung wurde das Lösungsmittel unter reduziertem Druck abdestilliert und der Rückstand mit 100 ml Dichlormethan aufgenommen. Die organische Phase wurde mit 30 ml gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und dann dreimal mit jeweils 30 ml Wasser gewaschen. Nach Trocknung der organischen Phase mittels Na₂SO₄ wurde das Solvens unter reduziertem Druck abdestilliert. Der ölige Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (40 – 63 µ) mit Ethylacetat/n-Heptan, Mischungsverhältnis 2:1, als mobiler Phase gereinigt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels erhielt man einen öligen Rückstand, welcher nach Zugabe von wenig Diethylether langsam kristallisierte.

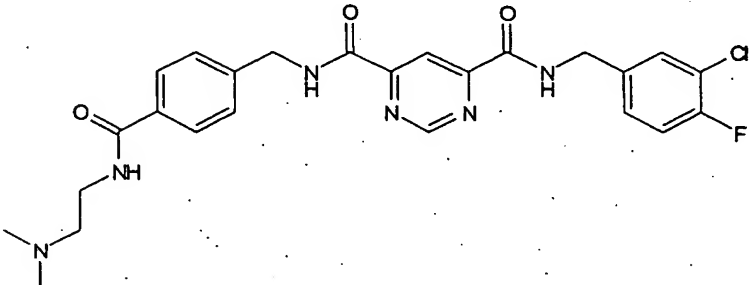
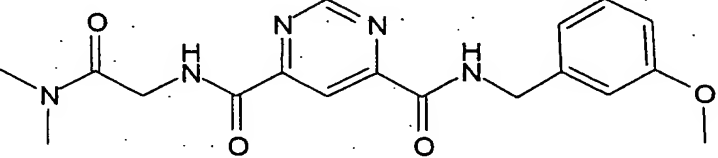
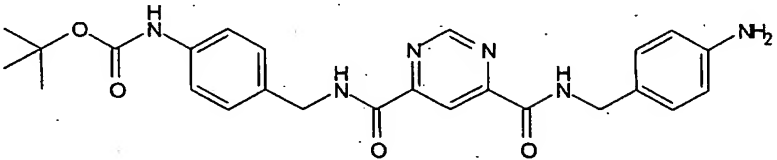
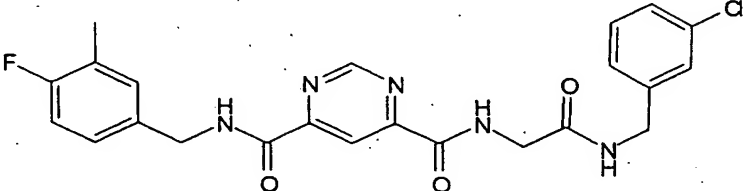
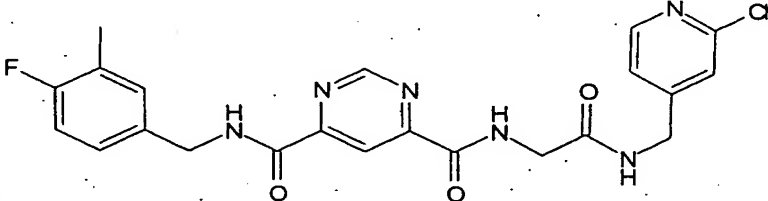
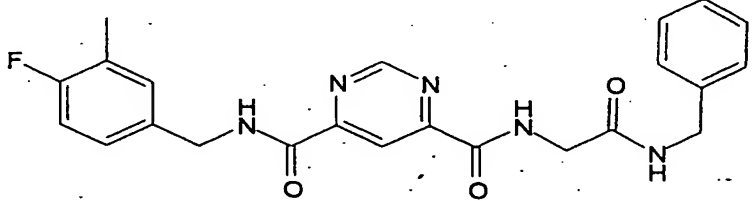
Man erhielt 270 mg Pyrimidin-4,6-dicarbonsäure 4-(4-diethylcarbamoyl-benzylamid) 6-(3-methoxy-benzylamid, farblose Kristalle (Ausbeute 57 % d. Th. [MS (ES⁺): m/e = 476,40]).

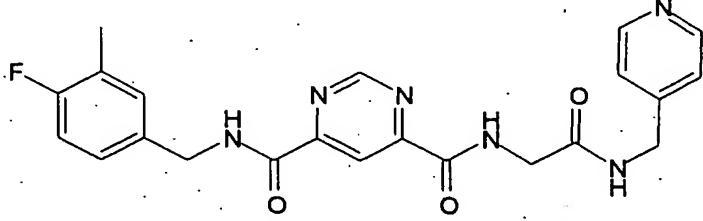
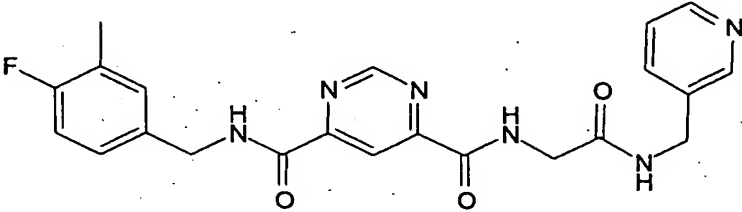
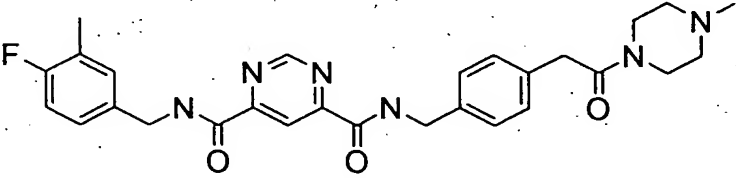
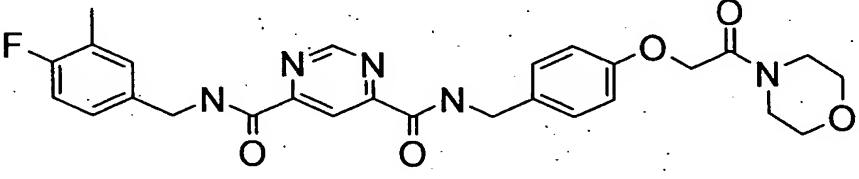
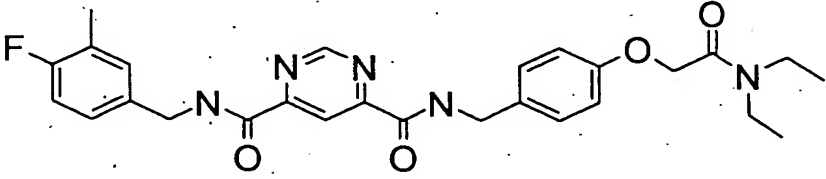
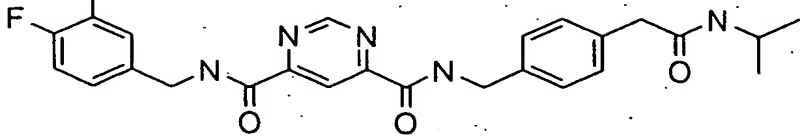
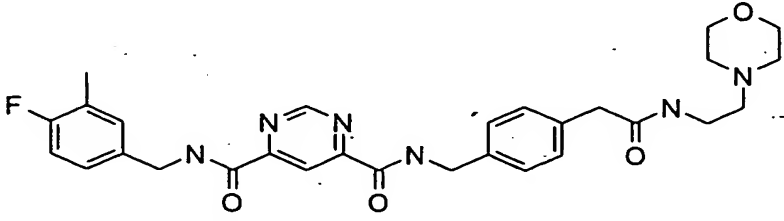
Die nachfolgenden Verbindungen wurden in vergleichbarer Weise hergestellt.

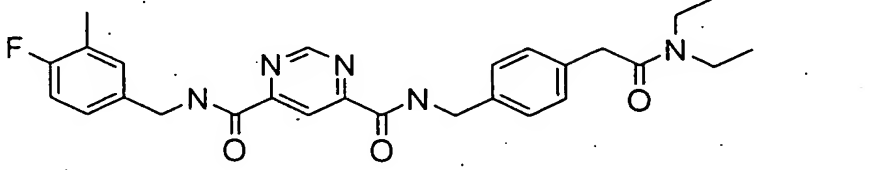
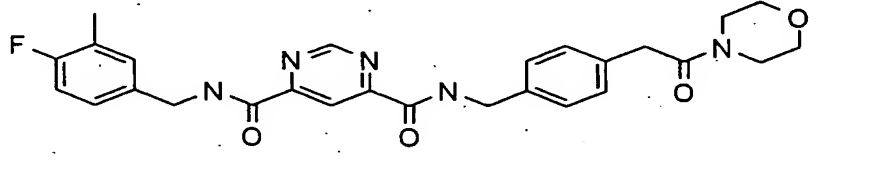
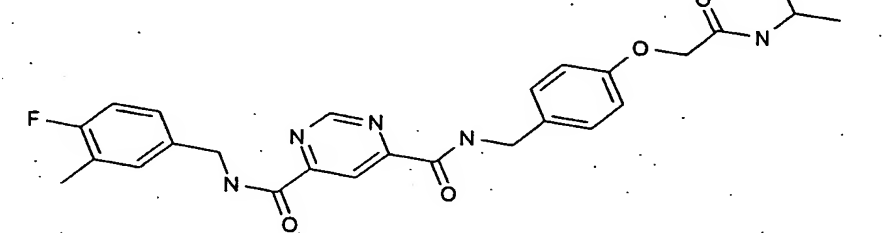
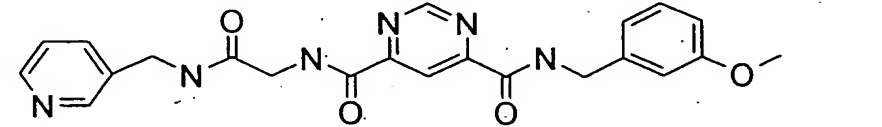
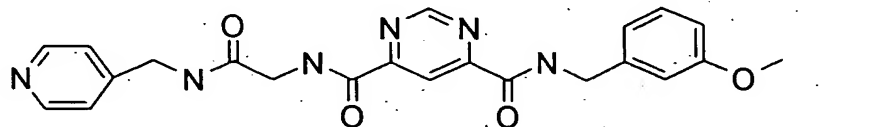
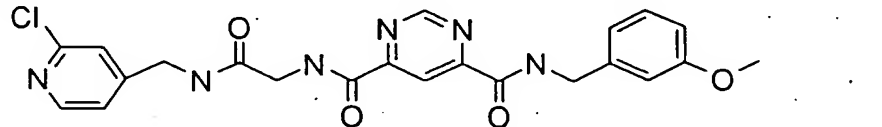
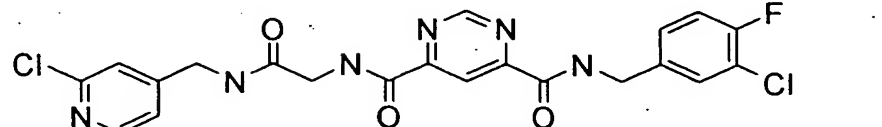
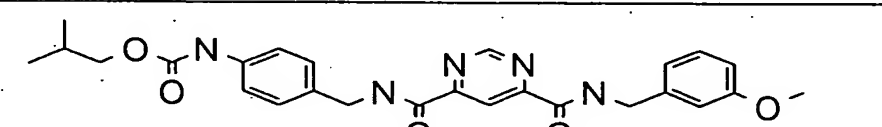
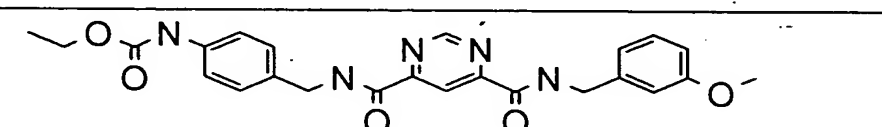
Tabelle 1:

Beispiel	Struktur	MS (ESI+)
4		461,21

5		461,21
6		478,34
7		406,16
8		430,2
9		490,23
10		518,23

11		512,17
12		371,16
13		477,41
14		469,13
15		470,13
16		435,17

17		436,17
18		436,17
19		518,24
20		521,21
21		507,23
22		477,22
23		548,25

24		491,23
25		505,21
26		493,21
27		435,38
28		435,38
29		469,37
30		491,31
31		492,26
32		464,20

33		476,23
34		512,38
35		457,29
36		533,30
37		517,27

Pharmkologische Beispiele

Bestimmung der enzymatischen Aktivität der katalytischen Domäne der humanen Kollagenase - 3 (MMP-13).

Dieses Protein wird als inaktives Pro-Enzym von der Fa. INVITEK, Berlin, erhalten (Katalog Nr. 30 100 803). Aktivierung des Proenzym:

2 Volumenanteile Proenzym werden mit 1 Volumenanteil APMA-Lösung bei 37 °C für 1,5 Stunden inkubiert. Die APMA-Lösung wird aus einer 10 mmol/L p-Aminophenyl-Mercuric Acetate Lösung in 0,1 mmol/L NaOH durch Verdünnen mit 3 Volumenteile Tris/HCl Puffer pH7,5 (siehe unten) hergestellt. Der pH-Wert wird durch Zugabe von 1mmol/L HCl zwischen 7,0 und 7,5 eingestellt. Nach der Aktivierung des Enzyms wird dieses mit dem Tris/HCl Puffer auf eine Konzentration von 1,67 µg/mL verdünnt.

Zur Messung der Enzymaktivität werden 10 µL Enzymlösung mit 10 µL einer 3%igen (v/v) gepufferten Dimethylsulfoxid-Lösung (Reaktion 1) für 15 Minuten inkubiert. Zur Messung der

Enzyminhibitoraktivität werden 10 µL Enzymlösung mit 10 µL einer 3%igen (v/v) gepufferten Dimethylsulfoxid-Lösung, die den Enzyminhibitor enthält, inkubiert (Reaktion 2).

- 5 Sowohl bei Reaktion 1 als auch bei Reaktion 2 wird nach Zugabe von 10 µL einer 3%igen (v/v) wässrigen Dimethylsulfoxid-Lösung, die 0,75 mmol/L des Substrates enthält, die Enzymreaktion fluoreszenzspektroskopisch verfolgt (328 nm (Extinktion)/ 393 nm(Emission)).

Die Enzymaktivität wird dargestellt als Extinktionszunahme/Minute.

Die Inhibitorwirkung wird als prozentuale Hemmung nach folgender Formel berechnet:

- 10 $\% \text{ Hemmung} = 100 - [(\text{Extinktionszunahme/Minute in Reaktion 2}) / (\text{Extinktionszunahme/Minute in Reaktion 1}) \times 100]$.

Der IC_{50} , d.h. die für eine 50%ige Hemmung der Enzymaktivität erforderliche Inhibitorkonzentration wird grafisch durch Auftragen der prozentualen Hemmungen bei verschiedenen Inhibitorkonzentrationen ermittelt.

15

Die Pufferlösung enthält 0,05% Brij (Sigma, Deisenhofen, Deutschland) sowie 0,1 mol/L Tris/HCl, 0,1 mol/L NaCl, 0,01 mol/L $CaCl_2$ (pH=7,5).

Die Enzymlösung enthält 1,67 µg/mL der Enzymdomäne.

- 20 Die Substratlösung enthält 0,75 mmol/L des fluorogenen Substrates (7-Methoxycoumarin-4-yl)acetyl-Pro-Leu-Gly-Leu-3-(2',4'-dinitrophenyl)-L-2,3-diaminopropionyl-Ala-Arg-NH₂ (Bachem, Heidelberg, Deutschland).

Die nachfolgende Tabelle 2 zeigen die Ergebnisse.

25

Tabelle 2:

Beispiel	IC_{50} MMP13 (nM)
3	unter 20
4	unter 20
6	unter 100

Bestimmung der enzymatischen Aktivität der katalytischen Domäne der humanen Neutrophilen-Kollagenase (MMP-8) und des humanen Stromelysins (MMP-3).

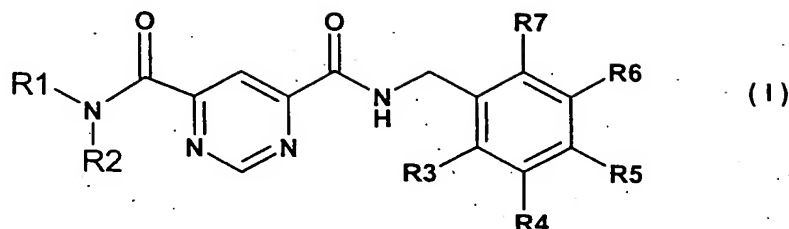
30

Die Enzyme humane Neutrophilen-Kollagenase und humanes Stromelysin wurden wie in Weithmann et al Inflamm Res, 46 (1997), Seiten 246-252, beschrieben, als aktive katalytische

Domänen hergestellt, durchgeführt. Die Messung der Enzymaktivität sowie die Bestimmung der inhibitorischen Wirkung von Hemmstoffen auf die Enzymaktivität erfolgte ebenfalls wie dort beschrieben.

- 5 Die Verbindungen gemäß der obengenannten Beispiele zeigten bei der Bestimmung der humanen Neutrophilen-Kollagenase und des humanen Stromelysin jeweils IC_{50} -Werte von mehr als 100000 nM. Damit sind diese Verbindungen praktisch unwirksam bei der Inhibition von MMP 3 und 8.

1. Verbindung der Formel I



und/oder alle stereoisomeren Formen der Verbindung der Formel I und/oder Gemische dieser Formen in jedem Verhältnis, und/oder ein physiologisch verträgliches Salz der Verbindung der Formel I, wobei

R1 für Wasserstoffatom oder $-(C_1-C_6)$ -Alkyl steht,

R2 für $-(C_1-C_6)$ -Alkyl steht, wobei Alkyl ein-, zwei- oder dreifach substituiert ist durch

1. $-(C_1-C_6)$ -Alkyl- $O-(C_6-C_{14})$ -Aryl,
2. $-(C_0-C_6)$ -Alkyl- $N(R_8)-C(O)-O-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin R8
 - i) Wasserstoffatom oder
 - ii) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl bedeutet,
3. $-C(O)-N(R_9)-(R_{10})$, worin R9 und R10 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander
 - i) Wasserstoffatom oder
 - ii) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl bedeuten oder

R9 und R10 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Ring bilden, wobei für ein oder zwei weitere Kohlenstoffatome auch ein Heteroatom aus der Reihe Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff stehen kann und im Falle von Stickstoff, die Stickstoffatome unabhängig voneinander unsubstituiert oder durch (C_1-C_6) -Alkyl substituiert sein können,

4. $-(C_6-C_{14})$ -Aryl, worin Aryl ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch

- 4.1) $-CH_2-C(O)-O-R_8$, worin R8 die oben genannte Bedeutung hat,
- 4.2) $-(C_0-C_6)$ -Alkyl- $C(O)-N(R_9)-(R_{10})$, worin R9 und R10 die oben genannte Bedeutung haben,

- 4.3) $-(C_0-C_6)-Alkyl-C(O)-NH-CN$,
- 4.4) $-O-(C_0-C_6)-Alkyl-C(O)-N(R_9)-(R_{10})$, worin R_9 und R_{10} die oben genannte Bedeutung haben,
- 4.5) $-S(O)_y-(C_1-C_6)-Alkyl-C(O)-O-R_8$, worin R_8 die oben genannte Bedeutung hat und y für 1 oder 2 steht,
- 4.6) $-S(O)_z-(C_1-C_6)-Alkyl-C(O)-N(R_9)-(R_{10})$, worin R_9 und R_{10} die oben genannte Bedeutung haben und z Null, 1 oder 2 ist,
- 4.7) $-(C_0-C_6)-Alkyl-C(O)-N(R_8)-(C_0-C_6)-Alkyl-N(R_9)-(R_{10})$, worin R_8 , R_9 und R_{10} die oben genannte Bedeutung haben,
- 4.8) $-C(O)-N(R_8)-(C_0-C_6)-Alkyl-Het$, wobei R_8 die oben genannte Bedeutung hat und Het für ein gesättigtes oder ungesättigtes monocyclisches oder bicyclisches, 3- bis 10-gliedriges heterocyclisches Ringsystem steht, das 1, 2 oder 3 identische oder verschiedene Ringheteroatome aus der Reihe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthält und unsubstituiert oder ein- zwei- oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch
- Halogen,
 - Cyano,
 - Nitro,
 - Hydroxy,
 - Amino,
 - $-C(O)-O-(C_1-C_6)-Alkyl$,
 - $-C(O)-OH$,
 - $-(C_1-C_6)-Alkyl$, wobei Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach substituiert ist durch Halogen,
 - $-O-(C_1-C_6)-Alkyl$, wobei Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach substituiert ist durch Halogen,
- 4.9) $-C(O)-N(R_8)-(C_0-C_6)-Alkyl-(C_6-C_{14})-Aryl$, wobei Aryl unsubstituiert oder ein- zwei- oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch die obengenannten Reste a) bis i),
- 4.10) $-CH_2-N(R_9)-(R_{10})$, worin R_9 und R_{10} die oben genannte Bedeutung haben,

- 4.11) $-(CH_2)_y-N(R_8)-C(O)-(C_1-C_6)-Alkyl$, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- zwei- oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch die obengenannten Reste a) bis i) und y für 1 oder 2 steht,
- 4.12) $-(CH_2)_x-N(R_8)-C(O)-(C_0-C_6)-Alkyl-(C_6-C_{14})-Aryl$, worin Aryl unsubstituiert oder ein- zwei- oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch die obengenannten Reste a) bis i) und x für 0, 1, 2, 3 oder 4 steht,
- 4.13) $-(CH_2)_x-N(R_8)-C(O)-(C_0-C_6)-Alkyl-Het$, worin Het unsubstituiert oder ein- zwei- oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch die obengenannten Reste a) bis i), und x für 0, 1, 2, 3 oder 4 steht,
- 4.14) $-(CH_2)_x-N(R_8)-C(O)-O-(C_1-C_6)-Alkyl$, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- zwei- oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch die obengenannten Reste a) bis i), und x für 0, 1, 2, 3 oder 4 steht,
- 4.15) $-(CH_2)_x-N(R_8)-C(O)-O-(C_0-C_6)-Alkyl-(C_6-C_{14})-Aryl$, worin Aryl unsubstituiert oder ein- zwei- oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch die obengenannten Reste a) bis i), und x für 0, 1, 2, 3 oder 4 steht,
- 4.16) $-(CH_2)_x-N(R_8)-C(O)-O-(C_0-C_6)-Alkyl-Het$, worin Het unsubstituiert oder ein- zwei- oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch die obengenannten Reste a) bis i), und x für 0, 1, 2, 3 oder 4 steht,
- 4.17) $-(CH_2)_x-N(R_8)-C(O)-N(R_{11})-R_{12}$, worin R_8 und x die oben genannte Bedeutung haben und R_{11} und R_{12} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander
- 4.17.1) Wasserstoffatom,
- 4.17.2) $-(C_1-C_6)-Alkyl$,
- 4.17.3) $-(C_0-C_6)-Alkyl-(C_6-C_{14})-Aryl$, worin Aryl unsubstituiert oder ein- zwei- oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch die obengenannten Reste a) bis i),
- 4.17.4) $-(C_0-C_6)-Alkyl-Het$, worin Het unsubstituiert oder ein- zwei- oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch die obengenannten Reste a) bis i),

4.17.5) $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-Alkyl}$,

4.17.6) $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_0-\text{C}_6)\text{-Alkyl}-(\text{C}_6-\text{C}_{14})\text{-Aryl}$,

4.17.7) $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_0-\text{C}_6)\text{-Alkyl-Het}$,

4.17.8) $-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-Alkyl}$,

4.17.9) $-\text{SO}_2-(\text{C}_0-\text{C}_6)\text{-Alkyl}-(\text{C}_6-\text{C}_{14})\text{-Aryl}$, oder

4.17.10) $-\text{SO}_2-(\text{C}_0-\text{C}_6)\text{-Alkyl-Het}$, bedeuten

4.18) $-(\text{CH}_2)_x\text{-N}(\text{R}_8)\text{-S}(\text{O})_2-(\text{C}_0-\text{C}_6)\text{-Alkyl}-(\text{C}_6-\text{C}_{14})\text{-Aryl}$, worin Aryl unsubstituiert oder ein- zwei- oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch die obengenannten Reste a) bis i) und x und R8 die oben genannte Bedeutung haben,

4.19) $-(\text{CH}_2)_x\text{-N}(\text{R}_8)\text{-S}(\text{O})_2-(\text{C}_0-\text{C}_6)\text{-Alkyl-Het}$, worin Het unsubstituiert oder ein- zwei- oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch die obengenannten Reste a) bis i) und x und R8 die oben genannte Bedeutung haben,

4.20) $-(\text{CH}_2)_x\text{-N}(\text{R}_8)\text{-S}(\text{O})_2\text{-N}(\text{R}_8)\text{-(C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- zwei- oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch die obengenannten Reste a) bis i) und x und R8 unabhängig voneinander die oben genannte Bedeutung haben,

4.21) $-(\text{CH}_2)_x\text{-N}(\text{R}_8)\text{-S}(\text{O})_2\text{-N}(\text{R}_8)\text{-(C}_0\text{-C}_6)\text{-Alkyl}-(\text{C}_6-\text{C}_{14})\text{-Aryl}$, worin Aryl unsubstituiert oder ein- zwei- oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch die obengenannten Reste a) bis i) und x und R8 unabhängig voneinander die oben genannte Bedeutung haben,

4.22) $-(\text{CH}_2)_x\text{-N}(\text{R}_8)\text{-S}(\text{O})_2\text{-N}(\text{R}_8)\text{-(C}_0\text{-C}_6)\text{-Alkyl-Het}$, worin Het unsubstituiert oder ein- zwei- oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch die obengenannten Reste a) bis i) und x und R8 unabhängig voneinander die oben genannte Bedeutung haben,

4.23) $-(\text{CH}_2)_x\text{-N}(\text{R}_8)\text{-C}(\text{O})\text{-N}(\text{R}_8)\text{-SO}_2\text{-R}_{13}$, wobei x und R8 unabhängig voneinander die oben genannte Bedeutung haben und R13 für $-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-Alkyl}$ oder $-(\text{C}_0-\text{C}_6)\text{-Alkyl}-(\text{C}_6-\text{C}_{14})\text{-Aryl}$ steht,

4.24) $-\text{S}(\text{O})_2\text{-N}(\text{R}_8)\text{-(C}_0\text{-C}_6)\text{-Alkyl}-(\text{C}_6-\text{C}_{14})\text{-Aryl}$, worin Aryl unsubstituiert oder ein- zwei- oder dreifach unabhängig voneinander

substituiert ist durch die obengenannten Reste a) bis i) und R8 die oben genannte Bedeutung hat,

4.25) $S(O)_2-N(R8)-(C_0-C_6)$ -Alkyl-Het, worin Het unsubstituiert oder ein-
zwei- oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch
die obengenannten Reste a) bis i) und R8 die oben genannte
Bedeutung hat,

4.26) $-S(O)_2-N(R8)-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein-
zwei- oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch
die obengenannten Reste a) bis i) und R8 die oben genannte
Bedeutung hat,

4.27) $-S(O)_2-(C_0-C_6)$ -Alkyl- (C_6-C_{14}) -Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder
ein- zwei- oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist
durch die obengenannten Reste a) bis i),

4.28) $-S(O)_2-(C_0-C_6)$ -Alkyl-Het, worin Het unsubstituiert oder ein- zwei-
oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch die
obengenannten Reste a) bis i),

4.29) $-O$ -Het, worin Het unsubstituiert oder ein- zwei- oder dreifach
unabhängig voneinander substituiert ist durch die
obengenannten Reste a) bis i), oder

4.30) $-Het$, worin Het unsubstituiert oder ein- zwei- oder dreifach
unabhängig voneinander substituiert ist durch die
obengenannten Reste a) bis i),

5. $-C(O)-N(R8)-(C_0-C_6)$ -Alkyl- (C_6-C_{14}) -Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder ein-,
zwei- oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch die
obengenannten Reste 4.1) bis 4.30) oder 4.8) a) bis 4.8) i) und R8 die oben
genannte Bedeutung hat,

6. $-C(O)-N(R8)-(C_0-C_6)$ -Alkyl-Het, worin Het die oben genannte Bedeutung hat
und unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig
voneinander substituiert ist durch die obengenannten Reste 4.1) bis 4.30)
oder 4.8) a) bis 4.8) i) und R8 die oben genannte Bedeutung hat,

7. $-NH-(C_6-C_{14})$ -Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder
dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch die
obengenannten Reste 4.1) bis 4.30) oder 4.8) a) bis 4.8) i), oder

8. -NH-Het, worin Het die oben genannte Bedeutung hat und unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch die obengenannten Reste 4.1) bis 4.30) oder 4.8) a) bis 4.8) i),

5 R3, R4, R5, R6 und R7 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1. Wasserstoffatom,
2. Halogen,
3. -(C₁-C₆)-Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Halogen substituiert ist,
4. -O-(C₁-C₆)-Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Halogen substituiert ist, oder
5. -S-(C₁-C₆)-Alkyl oder

10

R4 und R5 oder R5 und R6 zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie jeweils gebunden sind unabhängig voneinander einen 5- oder 6-gliedrigen Ring bilden, der aromatisch oder gesättigt ist und Null, ein oder zwei Heteroatome aus der Reihe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthält, wobei der Ring unsubstituiert oder an einem oder an mehreren Kohlenstoffatomen ein- oder zweifach durch Halogen substituiert ist und die anderen Reste R3, R6, und R7 oder R3, R4 und R7 die oben genannte Bedeutung von 1. bis 5. haben.

20

2. Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1, wobei

R1 für Wasserstoffatom oder -(C₁-C₆)-Alkyl steht,

R2 für -(C₁-C₆)-Alkyl steht, wobei Alkyl ein-, zwei- oder dreifach substituiert ist durch

1. -(C₁-C₆)-Alkyl-O-(C₆-C₁₄)-Aryl,
2. -(C₀-C₆)-Alkyl-N(R8)-C(O)-O-(C₁-C₆)-Alkyl, worin R8
 - i) Wasserstoffatom oder
 - ii) -(C₁-C₆)-Alkyl bedeutet,
3. -C(O)-N(R9)-(R10), worin R9 und R10 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander
 - i) Wasserstoffatom oder
 - ii) -(C₁-C₆)-Alkyl bedeuten oder

25

30

R9 und R10 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Ring bilden, wobei für ein oder zwei weitere Kohlenstoffatome auch ein Heteroatom aus der Reihe

35

Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff stehen kann und im Falle von Stickstoff, die Stickstoffatome unabhängig voneinander unsubstituiert oder durch (C₁-C₆)-Alkyl substituiert sein können,

5 4. Phenyl, worin Phenyl ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch

4.1) -CH₂-C(O)-O-R₈, worin R₈ die oben genannte Bedeutung hat,

4.2) -(C₀-C₆)-Alkyl-C(O)-N(R₉)-(R₁₀), worin R₉ und R₁₀ die oben genannte Bedeutung haben,

4.3) -O-(C₀-C₆)-Alkyl-C(O)-N(R₉)-(R₁₀), worin R₉ und R₁₀ die oben genannte Bedeutung haben,

4.4) -(C₀-C₆)-Alkyl-C(O)-N(R₈)-(C₀-C₆)-Alkyl-N(R₉)-(R₁₀), worin R₈, R₉ und R₁₀ die oben genannte Bedeutung haben,

4.5) -C(O)-N(R₈)-(C₀-C₆)-Alkyl-Het, wobei R₈ die oben genannte Bedeutung hat und Het für Aziridin, Oxiran, Azetidin, Pyrrol, Furan, Thiophen, Dioxol, Imidazol, Pyrazol, Oxazol, Isoxazol, Thiazol, Isothiazol, 1,2,3-Triazol, 1,2,4-Triazol, Pyridin, Pyran, Thiopyran, Pyridazin, Pyrimidin, Pyrazin, Piperidin, 1,4-Dioxin, 1,2-Oxazin, 1,3-Oxazin, 1,4-Oxazin, 1,2-Thiazin, 1,3-Thiazin, 1,4-Thiazin, 1,2,3-Triazin, 1,2,4-Triazin, 1,3,5-Triazin, Azepin, 1,2-Diazepin, 1,3-Diazepin, 1,4-Diazepin, Tetrazol, Indol, Isoindol, Benzofuran, Benzothiophen, 1,3-Benzodioxol, Benzo[1,4]dioxin, 4H-Benzo[1,4]oxazin, Indazol, Benzimidazol, Benzoxazol, Benzothiazol, Chinolin, Isochinolin, Chroman, Isochroman, Cinnolin, Chinazolin, Chinoxalin, Phthalazin, Pyridoimidazol, Pyridopyridin, Pyridopyrimidin steht und Het unsubstituiert oder ein- zwei- oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch

a) Halogen,

b) Cyano,

c) Nitro,

d) Hydroxy,

e) Amino,

f) -C(O)-O-(C₁-C₆)-Alkyl,

g) -C(O)-OH,

- h) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, wobei Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach substituiert ist durch Halogen,
 i) $-O-(C_1-C_6)$ -Alkyl, wobei Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach substituiert ist durch Halogen, oder

4.6) $-(CH_2)_x-N(R_8)-C(O)-O-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- zwei- oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch die obengenannten Reste a) bis i), und x für 0, 1, 2, 3 oder 4 steht,

5. $-C(O)-N(R_8)-(C_0-C_6)$ -Alkyl-Phenyl, worin Phenyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch die obengenannten Reste 4.1) bis 4.6) oder 4.5) a) bis 4.5) i) und R_8 die oben genannte Bedeutung hat, oder

6. $-C(O)-N(R_8)-(C_0-C_6)$ -Alkyl -Het, worin Het für Aziridin, Oxiran, Azetidin, Pyrrol, Furan, Thiophen, Dioxol, Imidazol, Pyrazol, Oxazol, Isoxazol, Thiazol, Isothiazol, 1,2,3-Triazol, 1,2,4-Triazol, Pyridin, Pyran, Thiopyran, Pyridazin, Pyrimidin, Pyrazin, Piperidin, 1,4-Dioxin, 1,2-Oxazin, 1,3-Oxazin, 1,4-Oxazin, 1,2-Thiazin, 1,3-Thiazin, 1,4-Thiazin, 1,2,3-Triazin, 1,2,4-Triazin, 1,3,5-Triazin, Azepin, 1,2-Diazepin, 1,3-Diazepin, 1,4-Diazepin, Tetrazol, Indol, Isoindol, Benzofuran, Benzothiophen, 1,3-Benzodioxol, Benzo[1,4]dioxin, 4H-Benzo[1,4]oxazin, Indazol, Benzimidazol, Benzoxazol, Benzothiazol, Chinolin, Isochinolin, Chroman, Isochroman, Cinnolin, Chinazolin, Chinoxalin, Phthalazin, Pyridoimidazol, Pyridopyridin, Pyridopyrimidin steht und Het unsubstituiert oder ein- zwei- oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch die obengenannten Reste 4.1) bis 4.6) oder 4.5) a) bis 4.5) i) und R_8 die oben genannte Bedeutung hat,

R_3 , R_4 , R_5 , R_6 und R_7 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1. Wasserstoffatom,
2. Halogen,
3. $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Halogen substituiert ist, oder
4. $-O-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Halogen substituiert ist, oder

R4 und R5 oder R5 und R6 zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie jeweils gebunden sind unabhängig voneinander einen Dioxolan-, Dihydrofuran- oder Furan-Ring bilden, wobei der Ring unsubstituiert oder an einem oder an mehreren Kohlenstoffatomen ein- oder zweifach durch Halogen substituiert ist und die anderen Reste R3, R6, und R7 oder R3, R4 und R7 die oben genannte Bedeutung von 1. bis 4. haben.

3. Verbindung der Formel I gemäß der Ansprüche 1 oder 2, wobei

R1 für Wasserstoffatom steht,

R2 für -NH-Phenyl oder -NH-Het steht, wobei Het für einen Rest aus der Gruppe Aziridin, Oxiran, Azetidin, Pyrrol, Furan, Thiophen, Dioxol, Imidazol, Pyrazol, Oxazol, Isoxazol, Thiazol, Isothiazol, 1,2,3-Triazol, 1,2,4-Triazol, Pyridin, Pyran, Thiopyran, Pyridazin, Pyrimidin, Pyrazin, Piperidin, 1,4-Dioxin, 1,2-Oxazin, 1,3-Oxazin, 1,4-Oxazin, 1,2-Thiazin, 1,3-Thiazin, 1,4-Thiazin, 1,2,3-Triazin, 1,2,4-Triazin, 1,3,5-Triazin, Azepin, 1,2-Diazepin, 1,3-Diazepin, 1,4-Diazepin, Tetrazol, Indol, Isoindol, Benzofuran, Benzothiophen, 1,3-Benzodioxol, Benzo[1,4]dioxin, 4H-Benzo[1,4]oxazin, Indazol, Benzimidazol, Benzoxazol, Benzothiazol, Chinolin, Isochinolin, Chroman, Isochroman, Cinnolin, Chinazolin, Chinoxalin, Phthalazin, Pyridoimidazol, Pyridopyridin, Pyridopyrimidin steht, wobei Phenyl und Het unsubstituiert oder ein-, zwei-, drei- oder vierfach substituiert sind durch

- a) Halogen,
- b) Amino,
- c) Nitro,
- d) Cyano,
- e) Hydroxy,
- f) -C(O)-O-(C₁-C₆)-Alkyl,
- g) -C(O)-OH,
- h) -(C₁-C₄)-Alkyl, wobei Alkyl unsubstituiert oder dreifach substituiert ist durch Halogen, oder
- i) -O-(C₁-C₄)-Alkyl, wobei Alkyl unsubstituiert oder dreifach substituiert ist durch Halogen,

R3, R4, R5, R6 und R7 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1. Wasserstoffatom,
2. Halogen,
3. -(C₁-C₆)-Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Halogen substituiert ist, oder

4. $-O-(C_1-C_6)$ -Alkyl, stehen, worin Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Halogen substituiert ist, oder

R4 und R5 oder R5 und R6 zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind unabhängig voneinander einen Dioxolan-, Dihydrofuran- oder Furan-Ring bilden und die anderen Reste R3, R6, und R7 oder R3, R4 und R7 die oben genannte Bedeutung von 1. bis 4. haben.

4. Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, wobei

R1 für Wasserstoffatom steht,

R2 für $-(C_1-C_3)$ -Alkyl steht, wobei Alkyl einfach substituiert ist durch

1. $-(C_1-C_3)$ -Alkyl-O-Phenyl,

2. $-(C_0-C_4)$ -Alkyl-N(R8)-C(O)-O- $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin R8

i) Wasserstoffatom oder

ii) $-(C_1-C_2)$ -Alkyl bedeutet,

3. $-C(O)-N(R9)-(R10)$, worin R9 und R10 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander

i) Wasserstoffatom oder

ii) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl bedeuten oder

R9 und R10 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Pyrazin oder Morholin Ring bilden, wobei die Stickstoffatome unabhängig voneinander unsubstituiert oder durch (C_1-C_4) -Alkyl substituiert sein können,

4. Phenyl, worin Phenyl ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch

4.1) $-CH_2-C(O)-O-R8$, worin R8 die oben genannte Bedeutung hat,

4.2) $-(C_0-C_4)$ -Alkyl-C(O)-N(R9)-(R10), worin R9 und R10 die oben genannte Bedeutung haben,

4.3) $-O-(C_0-C_4)$ -Alkyl-C(O)-N(R9)-(R10), worin R9 und R10 die oben genannte Bedeutung haben,

4.4) $-(C_0-C_4)$ -Alkyl-C(O)-N(R8)- $-(C_0-C_6)$ -Alkyl-N(R9)-(R10), worin R8, R9 und R10 die oben genannte Bedeutung haben,

4.5) $-C(O)-N(R8)-(C_0-C_4)$ -Alkyl-Het, wobei R8 die oben genannte Bedeutung hat und Het für Pyrazol, Pyridin, Pyran, Pyridazin, Pyrimidin, Pyrazin, Piperidin oder Morholin steht und Het

unsubstituiert oder ein- zwei- oder dreifach unabhängig
voneinander substituiert ist durch

- a) Halogen,
- b) Cyano,
- c) Nitro,
- d) Hydroxy,
- e) Amino,
- f) $-C(O)-O-(C_1-C_6)-Alkyl$,
- g) $-C(O)-OH$,
- h) $-(C_1-C_6)-Alkyl$, wobei Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach substituiert ist durch Halogen,
- i) $-O-(C_1-C_6)-Alkyl$, wobei Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach substituiert ist durch Halogen, oder

4.6) $-(CH_2)_x-N(R_8)-C(O)-O-(C_1-C_4)-Alkyl$, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- zwei- oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch die obengenannten Reste a) bis i), und x für 0, 1, 2, 3 oder 4 steht,

5. $-C(O)-N(R_8)-(C_0-C_4)-Alkyl-Phenyl$, worin Phenyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch die obengenannten Reste 4.1) bis 4.6) oder 4.5) a) bis 4.5) i) und R_8 die oben genannte Bedeutung hat, oder
6. $-C(O)-N(R_8)-(C_0-C_6)-Alkyl-Het$, worin Het die oben unter 4.5) genannte Bedeutung hat und Het unsubstituiert oder ein- zwei- oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch die obengenannten Reste 4.1) bis 4.6) oder 4.5) a) bis 4.5) i) und R_8 die oben genannte Bedeutung hat,

R_3, R_4, R_5, R_6 und R_7 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

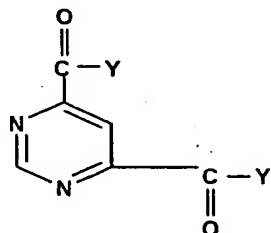
1. Wasserstoffatom,
2. Halogen,
3. $-(C_1-C_4)-Alkyl$, worin Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Halogen substituiert ist, oder
4. $-O-(C_1-C_4)-Alkyl$, worin Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Halogen substituiert ist, oder

R_4 und R_5 oder R_5 und R_6 zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie jeweils gebunden sind unabhängig voneinander einen Dioxolan-, Dihydrofuran- oder Furan-Ring

bilden, wobei der Ring unsubstituiert oder an einem oder an mehreren Kohlenstoffatomen ein- oder zweifach durch Halogen substituiert ist und die anderen Reste R₃, R₆, und R₇ oder R₃, R₄ und R₇ die oben genannte Bedeutung von 1. bis 4. haben.

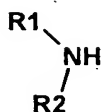
5

5. Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel II

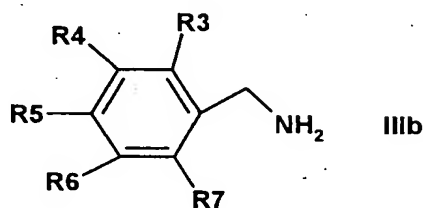


(II)

- a) mit einer Verbindung der Formel IIIa oder IIIb



IIIa



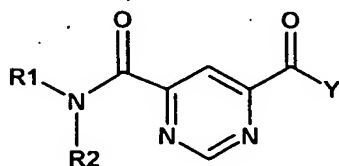
IIIb

10

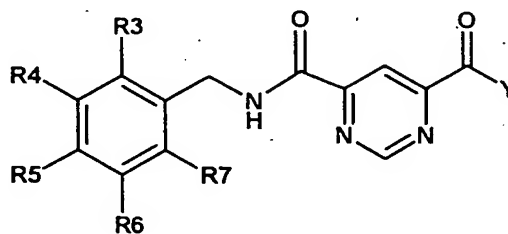
umsetzt, wobei R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ und R₇ die in Formel I angegebenen Bedeutungen haben und Y Halogen, Hydroxyl oder C₁-C₄-Alkoxy ist oder zusammen mit der Carbonylgruppe einen Aktivester oder ein gemischtes Anhydrid bildet, wobei eine Verbindung der Formel I gebildet wird und die Reaktionsprodukte gegebenenfalls in ihre physiologisch verträglichen Salze überführt, oder

15

- b) eine Verbindung der Formel II mit einer Verbindung der Formel IIIa oder IIIb zu einer Verbindung der Formel IVa oder IVb.



(IVa)



(IVb)

20

umsetzt, wobei R₁ bis R₇ die in Formel I angegebenen Bedeutungen haben und Y Halogen, Hydroxyl oder C₁-C₄-Alkoxy ist oder zusammen mit der

Carbonylgruppe einen Aktivester oder ein gemischtes Anhydrid bildet und die Verbindung der Formel IVa oder IVb gegebenenfalls reinigt und anschließend mit einer Verbindung der Formel IIIa oder IIIb in eine Verbindung der Formel I überführt.

5

6. Arzneimittel, gekennzeichnet durch einen wirksamen Gehalt von mindestens einer Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zusammen mit einem pharmazeutisch geeigneten und physiologisch verträglichen Trägerstoff, Zusatzstoff und/oder anderen Wirk- und Hilfsstoffen.

10

7. Verwendung der Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und Therapie von Erkrankungen, an deren Verlauf eine verstärkte Aktivität von Matrix-Metalloproteinase 13 beteiligt ist.

15

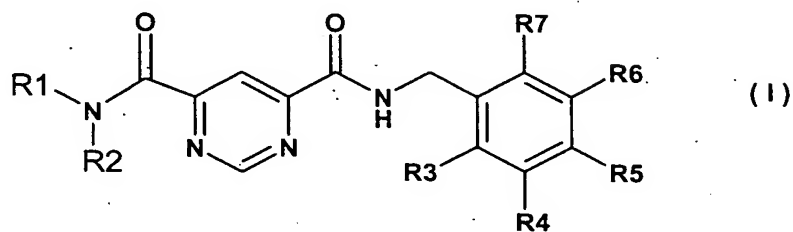
8. Verwendung gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei den Erkrankungen, an deren Verlauf eine verstärkte Aktivität von Matrix-Metalloproteinase 13 beteiligt ist, um die degenerativen Gelenkerkrankungen wie Osteoarthrosen, Spondylosen, Knorpelschwund nach Gelenktrauma oder längerer Gelenksruhigstellung nach Meniskus- oder Patellaverletzungen oder Bänderrissen. Ferner gehören dazu auch Erkrankungen des Bindegewebes wie Kollagenosen, Periodontalerkrankungen, Wundheilungsstörungen und chronische Erkrankungen des Bewegungsapparates wie entzündliche, immunologisch oder stoffwechselbedingte akute und chronische Arthritiden, Arthropathien, Myalgien und Störungen des Knochenstoffwechsels oder Krebserkrankungen wie Brustkrebs handelt.

20

Neue Pyrimidin-4,6-dicarbonsäurediamide zur selektiven Inhibierung von Kollagenasen

5

Pyrimidin-4,6-dicarbonsäurediamide der Formel I



eignen sich zur selektiven Inhibition der Kollagenase (MMP 13). Die Pyrimidin-4,6-dicarbonsäurediamide können daher zur Behandlung degenerativer Gelenkerkrankungen eingesetzt werden.

10